

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Stellenwert der modernen Ultraschalldiagnostik in der Erkennung und
Klassifizierung adrenaler Raumforderungen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Judith Kasper

aus

Mainz

2017

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. Gülberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dirk-André Clevert
PD Dr. med. Andreas König

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Pichler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2017

Widmung

Meinen Eltern

Prof. Dr. med. habil. Wolfgang und Ruth Maria Kasper

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Gülberg, Leiter der Gastroenterologie am Universitätsklinikum Innenstadt (LMU), bedanken, da er mir das Arbeiten an dieser Dissertation ermöglicht hat und mich jederzeit mit seinem Wissen und vielen konstruktiven Ratschlägen und Ideen unterstützte.

Ebenso gilt mein herzlicher Dank Herrn Dr. med. Pichler, Leiter der Sonographie am Universitätsklinikum Innenstadt (LMU), da er stets ein offenes Ohr für mich hatte und mir eine besonders große Hilfe war.

Zudem möchte ich mich sehr bei Herrn Dr. med. Dr. med. nat. Lichtenauer, Leitender Oberarzt der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie am HELIOS Klinikum Schwerin, für seine vielen Anregungen und für die Unterstützung beim Fertigstellen dieser Dissertation bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Widmung.....	III
Danksagung.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	V
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	XI
1. Einleitung.....	12
2. Patientenkollektiv, Material und Methoden	18
2.1. Definitionen der Nebennierenentitäten.....	18
2.1.1. Hormoninaktives Adenom	18
2.1.2. Conn-Syndrom	18
2.1.3. Cushing-Syndrom	18
2.1.4. Phäochromozytom	18
2.1.5. Nebennierenkarzinom	19
2.1.6. Nebennierenmetastasen.....	19
2.1.7. Liposarkom	19
2.2. Patienten und Aufbau der Studie.....	19
2.3. Computertomographie und Magnetresonanztomographie von	
Nebennierenraumforderungen.....	20
2.4. Hormondiagnostik	22
2.5. Ultraschalluntersuchungsgerät und Echokontrastmittel	23
2.6. Softwareprogramm	24
2.7. Untersuchungsmethode.....	26
2.8. Histologische Sicherung der Nebennierenraumforderung	29
2.9. Statistik.....	29
3. Ergebnisse.....	36
3.1. Klinische Charakteristika	36
3.2. CEUS	37
3.2.1. Benigne und maligne	43
3.2.1.1. Peak-Enhancement [%]	43
3.2.1.2. Wash-in AUC [%]	45
3.2.1.3. Wash-in-Rate [%].....	46
3.2.1.4. Wash-in Perfusion Index [%]	47
3.2.1.5. Wash-out AUC [%]	48
3.2.1.6. Wash-in and Wash-out AUC [%].....	49

3.2.1.7.	Wash-out-Rate [%].....	50
3.2.1.8.	Time to Peak [s]	51
3.2.1.9.	Rise Time [s]	52
3.2.2.	Entitätenvergleich	53
3.2.2.1.	Differenzierung von inaktiven Adenomen	55
3.2.2.1.1.	Peak-Enhancement [%]	55
3.2.2.1.2.	Wash-in AUC [%]	57
3.2.2.1.3.	Wash-in-Rate [%].....	59
3.2.2.1.4.	Wash-in Perfusion Index [%]	61
3.2.2.1.5.	Wash-out AUC [%]	63
3.2.2.1.6.	Wash-in and Wash-out AUC [%].....	64
3.2.2.1.7.	Keine angepassten Signifikanzen	65
3.2.2.2.	Differenzierung von Conn-Syndromen	65
3.2.2.2.1.	Peak-Enhancement [%]	66
3.2.2.2.2.	Wash-in AUC [%]	68
3.2.2.2.3.	Wash-in-Rate [%].....	70
3.2.2.2.4.	Wash-in Perfusion Index [%]	72
3.2.2.2.5.	Keine angepassten Signifikanzen	74
3.3.	Vergleich der Referenzmethode Histologie mit CT, MRT und CEUS.....	74
3.3.1.	Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter PE [%].....	75
3.3.2.	Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WiAUC [%]	77
3.3.3.	Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WiR [%]	79
3.3.4.	Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WiPI [%]	81
3.3.5.	Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WoAUC [%]	83
3.3.6.	Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WiWoAUC [%]	85
3.3.7.	Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WoR [%]	87
3.3.8.	Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter TTP [s]	89
3.3.9.	Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter Rise Time [s].....	91
3.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse	93
4.	Diskussion	99
4.1.	Darstellbarkeit von Nebennierenraumforderungen	99
4.2.	CEUS	101
4.2.1.	CEUS-Ergebnisse.....	101
4.2.2.	Bisheriger Stand der CEUS-Forschung.....	103
4.3.	Vergleich von CT/MRT, Feinnadelbiopsie und CEUS.....	106
4.4.	Algorithmus bei adrenalen Inzidentalomen	108
5.	Zusammenfassung	111
6.	Literaturverzeichnis	112

7. Publikationen	124
8. Eidesstattliche Versicherung	125

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Häufigkeiten von bildgebenden Verfahren in Deutschland	12
Abb. 2: Differentialdiagnosen von Nebennierenraumforderungen	15
Tab. 1: Definitionen der Kontrastmittelparameter	25
Abb. 3: Darstellung der Kontrastmittelparameter	26
Abb. 4: „Regions of Interest“ bei einem Patienten mit Conn-Syndrom.....	28
Abb. 5: „Regions of Interest“ bei einem Patienten mit Phäochromozytom	28
Abb. 6: „Regions of Interest“ bei einem Patienten mit Phäochromozytom	29
Abb. 7: Hypothesenübersicht	31
Abb. 8: Paarweiser Vergleich von Entitäten	32
Abb. 9: Hypothesenübersicht: Peak-Enhancement [%] in Bezug auf die Dignitäten benigne und maligne.....	33
Abb. 10: „Receiver Operating Characteristics“	34
Tab. 2: Fläche unter der Kurve in Bezug auf die „ROC-Kurve“	34
Tab. 3: Koordinaten der „ROC – Analyse“	35
Tab. 4: Gültige Fallanzahl der KM-Parameter für benigne und maligne Dignitäten	38
Tab. 5: Gültige Fallanzahl der KM-Parameter für die einzelnen Entitäten.....	39
Tab. 6: Signifikanzen der Kontrastmittelparameter bezogen auf die Dignität	41
Tab. 7: Signifikanzen der Kontrastmittelparameter bezogen auf die Entitätengruppen.....	42
Tab. 8: Deskriptive Statistik Peak-Enhancement [%]: benigne & maligne	43
Abb. 11: Peak-Enhancement [%]: benigne & maligne	44
Abb. 12: Wash-in AUC [%]: benigne & maligne	45
Abb. 13: Wash-in-Rate [%]: benigne & maligne	46
Abb. 14: Wash-in Perfusion Index [%]: benigne & maligne	47
Abb. 15: Wash-out AUC [%]: benigne & maligne	48
Abb. 16: Wash-in and Wash-out AUC [%]: benigne & maligne	49
Abb. 17: Wash-out-Rate [%]: benigne & maligne	50
Abb. 18: Time to Peak [s]: benigne & maligne.....	51

Abb. 19: Rise Time [s]: benigne & maligne.....	52
Tab. 9: Peak-Enhancement [%]: Entitätenvergleich	53
Abb. 20: Peak-Enhancement [%]: Entitätenvergleich.....	54
Abb. 21: Peak-Enhancement [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome.....	55
Abb. 22: Peak-Enhancement [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome	56
Abb. 23: Wash-in AUC [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome.....	57
Abb. 24: Wash-in AUC [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome	58
Abb. 25: Wash-in-Rate [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome	59
Abb. 26: Wash-in-Rate [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome	60
Abb. 27: Wash-in Perfusion Index [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome.....	61
Abb. 28: Wash-in Perfusion Index [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome	62
Abb. 29: Wash-out AUC [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome.....	63
Abb. 30: Wash-in and Wash-out AUC [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome	64
Abb. 31: Peak-Enhancement [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome.....	66
Abb. 32: Peak-Enhancement [%]: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome	67
Abb. 33: Wash-in AUC [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome.....	68
Abb. 34: Wash-in AUC [%]: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome	69
Abb. 35: Wash-in-Rate [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome	70
Abb. 36: Wash-in-Rate [%]: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome	71
Abb. 37: Wash-in Perfusion Index [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome.....	72
Abb. 38: Wash-in Perfusion Index [%]: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome	73
Abb. 39: Peak-Enhancement [%]	76
Abb. 40: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-PE-Parameter [%].....	76
Abb. 41: Wash-in AUC [%]	78
Abb. 42: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiAUC-Parameter [%]	78
Abb. 43: Wash-in-Rate [%].....	80
Abb. 44: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiR-Parameter [%].....	80
Abb. 45: Wash-in Perfusion Index [%]	82

Abb. 46: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiPI-Parameter [%].....	82
Abb. 47: Wash-out AUC [%].....	84
Abb. 48: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WoAUC-Parameter [%]	84
Abb. 49: Wash-in and Wash-out AUC [%].....	86
Abb. 50: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiWoAUC-Parameter [%]	86
Abb. 51: Wash-out-Rate [%].....	88
Abb. 52: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WoR-Parameter [%].....	88
Abb. 53: Time to Peak [s]	90
Abb. 54: Treffsicherheiten der Bildgebungen mit CEUS-TTP-Parameter [s]	90
Abb. 55: Rise Time [s]	92
Abb. 56: Treffsicherheiten der Bildgebungen mit CEUS-RT-Parameter [s]	92
Abb. 57: CEUS-Ergebnisse: benigne & maligne	94
Abb. 58: CEUS-Ergebnisse: inaktive Adenome & Phäochromozytome	95
Abb. 59: CEUS-Ergebnisse: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome	96
Abb. 60: CEUS-Ergebnisse: Conn-Syndrome & Phäochromozytome	97
Abb. 61: CEUS-Ergebnisse: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome	98
Abb. 62: Algorithmus bei adrenalen Inzidentalomen.....	110

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	adrenocortical Hormon
Allg.	Allgemein
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound
CT	Computertomographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
DHEAS	Dehydroepiandrosteron
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
FT	Fall Time
Gr.	Gruppe
HE	Hounsfield Einheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
li	links
MHz	Megahertz
Min.	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
mTTI	mean Transit Time local
NPW	Negativ prädiktiver Wert
NYHA	New York Heart Association
PE	Peak-Enhancement
PPW	Positiv prädiktiver Wert
re	rechts
ROI	Regions of Interest
RT	Rise Time
s	Sekunde
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Science
Tab.	Tabelle
TTP	Time to Peak
WiAUC	Wash-in Area Under the Curve
WiPI	Wash-in Perfusion Index
WiR	Wash-in-Rate
WiWoAUC	Wash-in and Wash-out Area Under the Curve
WoAUC	Wash-out Area Under the Curve
WoR	Wash-out-Rate

1. Einleitung

Die bildgebende Diagnostik ist ein wichtiges Verfahren zur Detektion und Charakterisierung von Krankheiten oder Raumforderungen im Menschen. Da es in den letzten Jahren viele Fortschritte bezüglich der Strahlenreduzierung und Darstellbarkeit gegeben hat, nehmen die bildgebenden Verfahren einen immer größer werdenden Anteil an Diagnosestellungen ein. In Deutschland kam 2012 bei 9,7 Millionen Patientinnen und Patienten (24) die bildgebende Diagnostik zur Anwendung, währenddessen es 2013 schon 10,3 Millionen (25) und 2014 bereits 11 Millionen Patientinnen und Patienten (26) gewesen sind, die eine bildgebende Diagnostik erhalten haben.

Abb. 1: Häufigkeiten von bildgebenden Verfahren in Deutschland

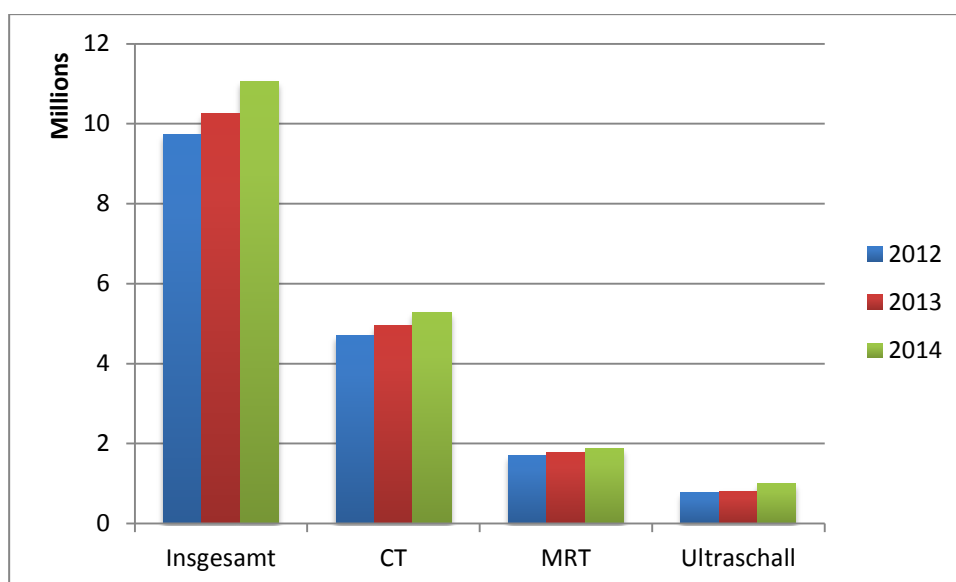


Abbildung 1: Häufigkeit bildgebender Verfahren (Insgesamt, CT, MRT, Ultraschall) von 2012-2014 in Deutschland. Quelle: Statistisches Bundesamt

Durch den steigenden Einsatz bildgebender Verfahren, steigt unter anderem auch die Anzahl der zufällig entdeckten Inzidentalome der Nebenniere an (5, 12, 13, 145). Die bildgebenden Verfahren sollen dabei helfen Raumforderungen, wie zum Beispiel in dieser Arbeit an der Nebenniere, zu identifizieren, sowie diese als benigne oder maligne zu klassifizieren. Zudem sollen sie, falls möglich, die Raumforderungen einer genauen Entität zuordnen. Für eine akkurate Charakterisierung von adrenalen Läsionen ist bis heute die computertomographische oder magnetresonanztomographische Untersuchung eine diagnostische Standardmethode (5, 92). Computertomographische Verfahren sind allerdings strahlenintensiv und das zu benut-

zende Kontrastmittel unter Umständen mit Nebenwirkungen behaftet. Die Magnetresonanztomographie ist nicht immer verfügbar und zeitaufwändiger als eine computertomographische oder sonographische Diagnostik. Daher gewinnt die Sonographie als bildgebendes Verfahren eine immer entscheidendere, beziehungsweise wichtigere Rolle. Da diese Methode strahlenfrei, für den Patienten weniger belastend, leicht und schnell verfügbar und zudem kostengünstig ist, wäre es von Vorteil diese Methode als diagnostische Standarduntersuchung zur Klassifizierung von Nebennierenraumforderungen zu etablieren, zumal die Zuordnung zu einer spezifischen Entität anhand einer CT-Untersuchung nicht sicher möglich ist (5). Es gibt bereits einige Studien über die kontrastmittelgestützte Sonographie und deren Fähigkeit adrenale Raumforderungen zu differenzieren. Die meisten bisherigen Ergebnisse erlauben aber keine Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Läsionen (43, 130) und falls doch (53, 55), war die Validität der Ergebnisse umstritten (72, 98). Zweifellos ist die Bestimmung der Dignität beziehungsweise Entität von Nebennierenraumforderungen klinisch bedeutsam, da hiervon die weitere Diagnostik und Therapie für den Patienten abhängig ist. Bei malignen Raumforderungen ist zudem der Zeitfaktor der Diagnosestellung wichtig.

Die Wahrscheinlichkeit mit der ein Inzidentalom maligne ist, erhöht sich, wenn bei dem Patienten zuvor ein extraadrenaler Tumor festgestellt wurde (2, 12, 92). Erfolgt die Diagnosestellung früh und rechtzeitig, kann der klinische Verlauf des Patienten verbessert werden. Wäre dies mit der kontrastmittelgestützten Sonographie möglich, könnte auf weitere strahlenbelastende Bildgebungen verzichtet werden.

Zusätzlich können ultraschall- oder computertomographisch gesteuerte Gewebepunktionen vorgenommen werden, um adrenale Läsionen weitergehend zu klassifizieren. Diese sind jedoch häufig histologisch aufgrund des komplexen Organaufbaus der Nebenniere schwierig zu interpretieren (22, 78). Feinnadelpunktionen von Nebennierenraumforderungen sind in der Regel bei Patienten mit einer extraadrenalen Malignität vorgesehen, bei denen das Vorliegen einer Nebennierenmetastase ausschlaggebend für die Therapie ist (5, 61, 76, 86). Bei Nebennierenkarzinomen oder -metastasen sollten diese wegen möglicher Implantationsmetastasierung nach Kapselverletzung wohlüberlegt sein (22, 141). Zudem sollten Gewebepunktionen nur durchgeführt werden, wenn die Klassifizierung der vorhandenen Nebennierenraumforderung einen Einfluss auf die Therapie nimmt. Andernfalls stellen diese eine womöglich unnötige und potentiell gefährliche invasive Vorgehensweise dar (113). Wenn mit Hilfe der kontrastmittelgestützten Ultraschalldiagnostik und der anschließenden quantifizierten Auswertung der Kontrastmittelparameter eine bessere Selektion in benigne oder maligne Raumforde-

rungen vor dem invasiven Eingriff vorgenommen werden könnte, ließe sich die Anzahl unnötiger Gewebepunktionen deutlich reduzieren (118).

Die aktuelle Datenlage zu Prävalenzen von Nebennierenerkrankungen ist auch derzeit noch gering und divergent. Autopsiebefunde lassen inapparente Nebennierenraumforderungen mit einer Häufigkeit von ca. 6% vermuten (150). In radiologischen Studien werden adrenale Inzidentalome im mittleren Alter mit einer Häufigkeit von 4%, bzw. mit 10% in der 5.-7. Lebensdekade beobachtet (78, 137). Durch die verbessernde Technologie der radiologischen Diagnostik steigt die Prävalenz adrener Inzidentalome. So kann zum Beispiel mittels der computertomographischen Untersuchung eine steigende Prävalenz von derartigen Raumforderungen festgestellt werden. Wenn in früheren Jahren (ca. 1993) noch von einer Prävalenz von 1-2% ausgegangen wurde (56), stieg diese 2006 auf ca. 4,4% (13) und 2008 auf 5% an (131). Unabhängig davon steigt die Häufigkeit von Nebennierenraumforderungen mit dem Alter (61, 78, 88, 116), mit heller Hautfarbe (137) sowie bei Diabetes, arterieller Hypertonie und Adipositas an (13, 63, 116). Das Geschlecht hat offensichtlich keine Auswirkung auf die Prävalenz von adrenalen Raumforderungen (13, 137). Somit ist die ansteigende Häufigkeit der Inzidentalome nicht nur Resultat der immer besser werdenden radiologischen Technologie, sondern auch des zunehmenden Alters der Bevölkerung (30, 61). Zwangsläufig nimmt daher die Zahl abklärungsbedürftiger Nebennierenläsionen zu. Umso bedeutender ist es, Verfahren zu entwickeln, die adrenale Raumforderungen richtig und einfach diagnostizieren und klassifizieren.

Die Mehrzahl adrener Raumforderungen (ca. 80%) ist benigne (12, 137). Maligne Läsionen treten vergleichsweise selten auf und variieren stark in den angegebenen Häufigkeiten abhängig von Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien. Phäochromozytome treten mit einer Prävalenz von 1,5%-23% auf, währenddessen Nebennierenkarzinome mit einer Prävalenz von 1,2%-12% auftreten (137).

Inzidentalome sind definitionsgemäß Raumforderungen > 1 cm, die zufällig in einer Bildgebung entdeckt werden. In 13 Studien und hiervon insgesamt 2005 entdeckten Inzidentalomen (Zeitraum: 1989-1999) stellten sich ca. 82% als hormoninaktive Adenome, ca. 11% als hormonaktive Tumore (Conn-Adenome, Cushing-Adenome, Phäochromozytome) und ca. 5% als Nebennierenkarzinome dar. Weitere Möglichkeiten adrener Raumforderungen sind Metastasen und andere seltenere Ursachen wie zum Beispiel Zysten, Hämangiome oder Myelolipome (149) (s. Abb. 2).

Abb. 2: Differentialdiagnosen von Nebennierenraumforderungen

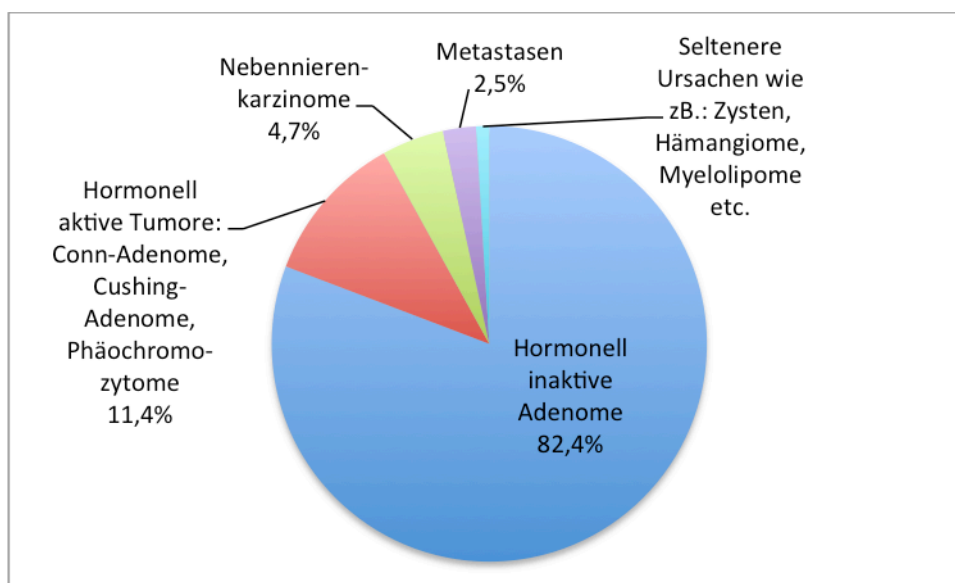


Abbildung 2: Entität und Häufigkeiten von Nebennierenraumforderungen. Quelle: Young Jr, William F.: Management approaches to adrenal incidentalomas (Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2000;29(1):159-85)

Allgemein gültige Richtlinien zur Vorgehensweise bei Auftreten eines Inzidentaloms existieren bis heute nicht. Publierte Empfehlungen, wie eine weitere Beobachtung oder Diagnostik aussehen könnte, sollen im Folgenden erläutert werden.

Wird ein Inzidentalom entdeckt, welches zunächst als gutartig eingeordnet wird, ist eine bildmorphologische Kontrolle nach 6, 12 und 24 Monaten empfohlen. Ist das Inzidentalom bildmorphologisch suspekt, sollte eine erneute Kontrolle bereits nach 3 Monaten stattfinden. Zeigen sich initial keine pathologischen Hormonwerte, sollte dies bis zu 4 Jahre weiter kontrolliert werden, um eine Autonomisierung einer Hormonproduktion frühzeitig zu entdecken und damit eventuellen Folgeschäden vorzubeugen (150). Die Größe des Inzidentaloms kann bereits einen Hinweis auf die Dignität der zu untersuchenden Läsion geben. Allerdings reicht sie alleine nicht aus, um eine maligne Erkrankung sicher zu diagnostizieren. Ist der Durchmesser der vorhandenen adrenalen Läsion > 4 cm ist mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 79% eine maligne Raumforderung möglich (53). Ob eine Adrenalectomie empfohlen wird, ist abhängig von der Hormonaktivität, der Dignität sowie der Größe der Nebennierenraumforderung. Weitestgehende Einigkeit besteht darin, dass bei einer Größe von > 6 cm eine operative Entfernung empfohlen wird (61). Da Nebennierenkarzinome aber bereits in der Größendimension von 4-6 cm anzutreffen sind, empfehlen andere Studien bereits bei einer Cut-off Größe von > 4 cm eine Adrenalectomie (5, 89, 136, 152). Das Risiko einer

Einleitung

bis dato hormoninaktiven benignen Nebennierenraumforderung im Verlauf maligne oder hormonaktiv zu werden, ist allerdings gering. Langzeit-Untersuchungsstudien ergaben ein Risiko von insgesamt 0,05-1,2% (6, 23, 60, 76). Immer zu berücksichtigen ist bei der Therapiewahl der Wunsch und der klinische Zustand des Patienten.

Um eine Nebennierenraumforderung darzustellen, wird bis heute am häufigsten das CT gewählt (76). Für eine CT-Abdomen-Untersuchung ist der Patient einer Strahlenbelastung von ca. 10 mSv (18, 69) ausgesetzt und für eine direkte Aufnahme der Nebenniere von ca. 5 mSv (65). Zur Klassifizierung der Raumforderung ist die späte „wash-out“-Phase mit zu bestimmen. Hierzu sind zwei Aufnahmen notwendig, sodass ein Ziel-CT der Nebenniere (2x5 mSv) vom mSv-Gehalt dem einer Abdomendiagnostik entspricht (30). Eine Strahlenbelastung von 10-50 mSv kann aber bereits das Krebsrisiko erhöhen (18). Das absolute Lebenszeitrisiko an einem durch strahlungsinduzierten Tumor zu versterben, beträgt 0,048% pro 10 mSv (30, 114). Dies entspricht einer abdominellen CT-Aufnahme. Da bei einem Patienten unter Umständen zwei bis drei CT-Untersuchungen zur Verlaufsdagnostik durchgeführt werden müssen, ist von einer durchschnittlichen Strahlenbelastung von ca. 23 mSv auszugehen. Somit ist während einer dreijährigen Verlaufsbeobachtung das Risiko einer malignen Entartung oder die Entwicklung einer autonomen Hormonproduktion ähnlich dem Risiko durch einen strahleninduzierten Tumor zu versterben (30).

In Anbetracht dieser Tatsache würde eine sichere Beurteilung der Nebennierenläsion durch die kontrastmittelgestützte Ultraschalldiagnostik mit anschließend quantifizierbarer Auswertung, die strahleninduzierte Krebsrisikorate bei Patienten reduzieren helfen.

Es gibt viele Studien, die sich für den Einsatz der Sonographie bei Nebennierenraumforderungen aussprechen (53, 139, 148). Bereits 1981 plädierten Pochhammer et al. für eine Vorfelddiagnostik der Nebennierenläsionen mittels der Sonographie, da diese „ohne Strahlenbelastung ist, beliebig oft wiederholt werden kann und den Patienten nur wenig belastet“ (68). Doch ebenfalls gibt es immer wieder Studien, die zu dem Entschluss kommen, dass computertomographische Untersuchungen zielführender sind (1, 5, 81, 109, 150).

Zielsetzung

Diese Studie untersucht, ob die mit dem Kontrastmittel SonoVue[®] durchgeführte Ultraschalldiagnostik und die anschließende Auswertung des Kontrastmittelverhaltens mit Hilfe der VueBox[®], eine Differenzierung adrenaler Raumforderungen erlaubt. Die VueBox[®] ist eine

neue vielseitig einsetzbare Software, die eine Quantifizierung der Gewebeperfusion ermöglicht und bis dato noch nie zur Klassifizierung von Nebennierenraumforderungen zum Einsatz gekommen ist. Anhand der durch die VueBox[®] generierten quantifizierbaren Kontrastmittelparameter wird nun überprüft, ob eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Entitäten und Dignitäten der adrenalen Läsionen möglich ist.

Der Vorteil, der hier gewählten Kontrastmittelparameter besteht, im Gegensatz zu einer ähnlichen Studie von Friedrich-Rust et al. (2011), darin, dass diese nicht patientenindividuell sind und zum Entitäten- und Dignitätenvergleich zur Verfügung stehen.

Unterscheiden sich also benigne von malignen adrenalen Raumforderungen oder inaktive Adenome, Conn-Adenomen, Cushing-Adenomen, Phäochromozytomen, Nebennierenkarzinomen, Liposarkomen und Metastasen voneinander durch eine charakteristische Kontrastmittelsignatur?

In einem zuvor durchgeführten Pilotprojekt mit 28 Patienten, wurde bereits festgestellt, dass die verschiedenen Entitäten von Nebennierenraumforderungen Unterschiede in der Kontrastmittelultraschalldiagnostik aufzeigten. Diese Ergebnisse sollen nun an einem größeren Patientenkollektiv genauer verifiziert werden.

Im Rahmen dieser klinisch statistischen Studie sollte daher analysiert werden, ob signifikante Unterschiede bezüglich der mit der VueBox[®] ausgewerteten Kontrastmittelparameter von verschiedenen Nebennierenraumforderungen vorliegen und, falls diese zutreffen, ob sich diese Unterschiede für einen diagnostischen Algorithmus nutzbar machen lassen.

Ziel dieser Studie ist es nicht, verschiedene bildgebende Verfahren miteinander zu vergleichen, sondern den Stellenwert der kontrastmittelgestützten Sonographiediagnostik im klinischen Alltag zu bewerten und gegebenenfalls zu etablieren.

2. Patientenkollektiv, Material und Methoden

2.1. Definitionen der Nebennierenerkrankungen

2.1.1. Hormoninaktives Adenom

Hormonell inaktive Adenome machen ca. 82% aller Inzidentalome der Nebenniere aus (149). Meist benötigt diese Art von Nebennierenraumforderung keine Therapie (73).

2.1.2. Conn-Syndrom

Als Conn-Syndrom wird ein primärer Hyperaldosteronismus bezeichnet, bei dem es zu einer Überproduktion von Aldosteron in den Nebennieren kommt. Dies ist in 80% der Fälle auf ein unilaterales Adenom und in 20% auf eine idiopathische Nebennierenrindenhyperplasie zurückzuführen (48, 100). Das klassische Trias eines Hyperaldosteronismus besteht aus einer oft schwer einstellbaren arteriellen Hypertonie, einer Hypokaliämie sowie einer metabolischen Alkalose (35). Ist die Diagnose eines Adenoms gesichert, wird ein operativer Eingriff angestrebt, um das autonome Adenom zu entfernen (10, 112). Wird eine bilaterale Hyperplasie vorgefunden, ist der Einsatz eines Aldosteronantagonisten Therapie der ersten Wahl. Bei Therapieversagen ist selten auch eine bilaterale Adrenalectomie indiziert (47).

2.1.3. Cushing-Syndrom

Bei dem primären Hypercortisolismus kommt es zu einer autonomen adrenalen Hypersekretion von Cortisol aus der Nebenniere. Ursächlich hierfür sind meist Adenome (> 95%) (73), selten auch Karzinome oder bilaterale noduläre Hyperplasien (10, 73). Typische Symptome des Cushing-Syndroms sind unter anderem eine stammbetonte Fettsucht, Stiernacken, Vollmondgesicht, Striae rubrae und die Osteoporose. Wird ein Adenom oder ein Tumor der Nebenniere nachgewiesen, so ist die operative Resektion die Therapie der Wahl (73).

2.1.4. Phäochromozytom

Phäochromozytome sind neuroendokrine Tumore aus dem Nebennierenmark oder extraadrenalen Ganglien, welche Katecholamine produzieren. (10, 73, 80). Symptome des Phäochromozytoms sind zum Beispiel: arterielle Hypertonie mit krisenhaften Blutdruckspitzen, Blässe, Hyperglykämien, Herzklopfen, Nervosität, Gewichtsverlust sowie Kopfschmerzen. Die The-

rapie der Wahl dieses potentiell lebensbedrohlichen Krankheitsbildes ist die operative Entfernung (10, 73).

2.1.5. Nebennierenkarzinom

Nebennierenkarzinome sind zu 80% hormonaktiv und können Glukokortikoide, Sexualsteroiden und/oder Aldosteron produzieren. Nur 20% der Karzinome stellen sich als hormoninaktiv dar. Therapie der Wahl ist die operative Entfernung. Da die Prognose vor allem stadienabhängig ist, ist eine frühzeitige Erkennung und vollständige Resektion besonders wichtig (73).

2.1.6. Nebennierenmetastasen

Adrenale Metastasen kommen vor allem aus Primärtumoren wie dem malignen Melanom, den Bronchial-, Mamma-, Nierenzell oder Gastrointestinalkarzinomen vor. Die Therapie richtet sich nach dem Primärtumor (73, 144).

2.1.7. Liposarkom

Liposarkome gehören zu den bösartigen Weichteiltumoren (117). Diese kommen mit einer Inzidenz von 2-4 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner und Jahr vor (143). Symptomatisch fallen diese Tumorentitäten zumeist auf Grund einer Schwellung auf (79). Durch die Tumoverdrängung kann es dabei zu lokalen oder fortgeleiteten Schmerzen kommen. Sarkome im Retroperitonealraum, wie zum Beispiel an der Nebenniere, fallen auf Grund einer meist verzögerten Diagnosestellung durch B-Symptomatik auf (143). Die Diagnosesicherung erfolgt anhand einer Biopsie und die Therapie setzt sich individuell aus Operation, Bestrahlung und/oder Chemotherapie zusammen (101, 143).

2.2. Patienten und Aufbau der Studie

Alle Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2014 in der endokrinologischen Ambulanz der Ludwig-Maximilians-Universität in München zur Abklärung einer Nebennierenraumforderung vorstellten, wurden über die diagnostische Vorgehensweise, die Kontrastmittelgabe sowie über diese Studie mit Auswertung und Verwendung ihrer Daten aufgeklärt. Die Nebennierenraumforderungen wurden entweder bei Abklärung einer potentiellen sekundären arteriellen Hypertonie entdeckt, oder fielen im Rahmen von Staginguntersuchungen bei bekanntem Tumorleiden auf.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein: schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie im Rahmen des Ens@t-Nebennierentumorregisters, Alter der Patienten über 18 Jahre, Nachweis einer Nebennierenraumforderung im abdominellen Ultraschall und eine durchgeführte oder geplante Magnetresonanztomographie oder Computertomographie. Wenn immer klinisch geboten, wurde eine Histologie der Nebennierenraumforderung durchgeführt. Magnetresonanztomographie, Computertomographie und Histologie des Nebennierentumors wurden als Referenz für die abdominelle kontrastmittelgestützte Sonographie herangezogen.

Folgende Ausschlusskriterien bestanden: eine fehlende Einverständniserklärung, eine Schwangerschaft und Stillzeit, eine Chemotherapie innerhalb der letzten sechs Monate, eine Herzinsuffizienz NYHA II-IV, eine instabile koronare Herzerkrankung, eine hypertensive Entgleisung, eine schwere pulmonale arterielle Hypertonie (systolisch pulmonalerarterieller Druck > 90 mmHg), eine akute respiratorische Insuffizienz sowie eine bekannte Allergie gegen das zu applizierende Echokontrastmittel SonoVue®.

Nach eingehender Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und ausführlicher Aufklärung konnten 52 von initial 60 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Alle 52 Patienten erhielten sowohl eine B-Bild-, als auch eine kontrastmittelgestützte Ultraschalldiagnostik. Eine Adrenalektomie wurde bei 28, ein Nebennierenvenenkatheter bei 20, eine Magnetresonanztomographie bei 22 und eine computertomographische Untersuchung bei 31 Patienten durchgeführt. Fünf Patienten hatten zum Zeitpunkt der Auswertung weder eine CT-, noch eine MRT-Untersuchung erhalten. Zudem erhielten alle Teilnehmer (n=52) eine umfangreiche hormonelle Diagnostik.

2.3. Computertomographie und Magnetresonanztomographie von Nebennierenraumforderungen

Die computertomographischen Untersuchungen wurden in den Jahren 2012-2014 mit einem GE Optima CT 660 durchgeführt. Bei dem während der CT-Untersuchung gegebenen Kontrastmittel handelte es sich regelhaft um das Kontrastmittel Imeron.

Die Computertomographie macht sich zur Unterscheidung der verschiedenen Tumorentitäten und -dignitäten die unterschiedlichen Dichtewerte, gemessen in Hounsfield Einheiten (HE), zu nutze. Native CT-Untersuchungen von gutartigen Nebennierenadenomen stellen sich meistens mit einer Dichte von < 10 HE dar (81, 82, 92, 108, 119, 129, 140). Unter Kontrastmittel-

gabe zeigen diese Raumforderungen nur mäßige Anreicherungen (108). Zudem wird zur Differenzierung zwischen Adenomen und Nicht-Adenomen die Auswaschgeschwindigkeit des Kontrastmittels betrachtet. Besteht ein Kontrastmittelauswasch von $> 50\%$ nach ca. 10-15 Min. Kontrastmittelgabe, so spricht dies mit größerer Wahrscheinlichkeit für ein Adenom (29, 81, 92, 108, 135, 150). Findet ein Kontrastmittelauswasch zu 60% nach 15 Min. Kontrastmittelgabe innerhalb der Nebennierenraumforderung statt, so spricht dies mit einer Sensitivität von 89% und Spezifität von 95% für ein Adenom (29). Zusätzlich besitzen die benignen Läsionen einen höheren Fettanteil als die malignen Raumforderungen, was sich die bildgebende Diagnostik zusätzlich zu Nutze machen kann (58, 92, 119).

Dichtewerte für maligne Nebennierentumore, wie adrenocorticale Karzinome oder Metastasen, aber auch für Phäochromozytome, entsprechen höheren Hounsfield Einheiten (> 10 HE, meistens bis > 25 HE) (81, 82, 99, 140). Nach Kontrastmittelapplikation kommt es, im Gegensatz zu den gutartigen Läsionen, zu einer stärkeren Anreicherung des Kontrastmittels in der Tumorregion. Im Gegensatz zu benignen Raumforderungen ist die Geschwindigkeit des Kontrastmittelauswasches bei nicht-adenomatösen Läsionen innerhalb von 10 Min. deutlich langsamer ($< 50\%$) (81, 108, 135).

Phäochromozytome sind in der Regel histologisch gutartige adrenale Raumforderungen, verhalten sich jedoch in ihrer CT-Charakteristik wie maligne Nebennierentumore (108).

Während den einzelnen computertomographischen Untersuchungen wurden patientenindividuelle spezifische Einstellungen des CT-Gerätes von dem jeweiligen untersuchenden Radiologen durchgeführt.

Die magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurden im Zeitraum 2012-2014 mit dem Magnetomograph Ingenia 3 Tesla der Firma Philips durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde Dotarem appliziert.

Die Magnetresonanztomographie macht sich zur Darstellung verschiedener Strukturen die Ausrichtung von Protonen in einem Magnetfeld zu nutze (67, 151). Da Protonen in Wasser- oder Fettmolekülen leicht unterschiedliche Resonanzfrequenzen besitzen, lässt sich dies bildmorphologisch darstellen (92). Adenome haben meist einen höheren Fettanteil als zum Beispiel Nebennierenkarzinome oder -metastasen. Daher stellen sich die benignen Nebennierenadenome in der T2-Wichtung als isointens zur Leber oder Milz dar (96). Maligne Nebennierentumore wie adrenocorticale Karzinome und Metastasen, aber auch die Phäochromozytome, sind hingegen im Vergleich zum Leber- oder Milzparenchym in der T2-Wichtung hyperintens

(92, 96, 150). Vor allem das „Chemical-shift“-Verfahren kommt zur Differenzierung von adrenalen Adenomen und Nicht-Adenomen in der magnetresonanztomographischen Diagnostik zur Anwendung (11, 70, 92, 151). Hierbei ist die sogenannte „out-of phase“ ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal, auf das hier nicht näher eingegangen werden soll. Bei Adenomen kommt es dabei, im Gegensatz zu nicht-adenomatösen Raumforderungen, zu einem Signalabfall (11, 70, 91, 96, 151). Anhand dieses Verfahrens können adenomatöse von malignen Nebennierenraumforderungen mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 82% differenziert werden (91).

Spezifischere Einstellungen der magnetresonanztomographischen Diagnostik wurden ebenfalls patientenindividuell von dem jeweiligen untersuchenden Radiologen vorgenommen.

2.4.Hormondiagnostik

Bei den Studienteilnehmern wurden zusätzlich zum Routinelabor verschiedene hormonelle basale Laborparameter bestimmt. Im Einzelnen handelte es sich dabei um: Cortisol, Dehydroepiandrosteron (DHEAS), adrenocortical Hormon (ACTH), Aldosteron, Renin, Aldosteron-Renin-Quotient, freies Metanephrin sowie freies Normetanephrin im Plasma und Metanephrin sowie Normetanephrin im 24-Stunden-Sammelurin.

Ein Cushing-Syndrom wurde vornehmlich mit einem niedrigdosierten 1 mg Dexamethason-Hemmtest ausgeschlossen (Cut-off Wert Cortisol $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ nach Dexamethasongabe). Bei auffälligen Befunden wurde die Cushing-Diagnostik im Anschluss komplettiert. Hierfür wurde zB. der Mitternachtscortisolwert bestimmt, der 24-Stunden-Sammelurin auf Cortisol untersucht und Tests zur Lokalisationsdiagnostik durchgeführt.

Bei pathologischem Aldosteron-Renin-Quotienten und Verdacht auf ein Conn-Syndrom wurde ein Kochsalzbelastungstest (n=14) zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose angefordert.

Zur Lateralisationsdiagnostik wurde bei allen Patienten mit Conn-Syndrom (n=15) und bei 2 Patienten mit Cushing-Syndrom (n=5) eine selektive Nebennierenvenenkatheterisierung durchgeführt. Dieses Verfahren ermöglicht eine Differenzierung, ob es sich um eine einseitige oder beidseitige Hormonüberproduktion in den Nebennieren handelt. Kam es bei dieser Diagnostik zu einer Lateralisierung der Hormonproduktion, so deutete dies darauf hin, dass sich ipsilateral eine autonome Hormonüberproduktion befand.

2.5. Ultraschalluntersuchungsgerät und Echokontrastmittel

Zur Durchführung der Untersuchung wurde das Ultraschallgerät Logiq E9 der Firma GE, General Electric Healthcare, verwendet. Dieses Gerät verfügt über eine hohe Detailauflösung. Durch das „Agile-Beamforming“-Verfahren können individuelle Gewebeunterschiede besser voneinander differenziert werden (57).

Bei dem applizierten Kontrastmittel handelte es sich um das Kontrastmittel SonoVue® der Firma Bracco. Dieses Kontrastmittel bildet durch kräftiges Schütteln als Lyophilisat mit physiologischer Kochsalzlösung Mikrobläschen, welche aus Schwefelhexafluorid mit einer Phospholipidhülle bestehen und im Durchmesser ca. 2,5 µm groß sind (3, 15, 16). In einem speziellen Ultraschallmodus, dem sogenannten „lower-MI-imaging“, werden die durch Oszillation der Mikrobläschen erzeugten nicht-linearen Echos detektiert, sodass selektive Vaskularisationsphänomene dargestellt werden (33). Diese Bläschen führen somit zu einer erhöhten Echogenität des Blutes und damit zu einer verbesserten Darstellbarkeit durchbluteter Parenchymareale (15). Schwefelhexafluorid ist ein ungiftiges Gas, welches ausschließlich pulmonal eliminiert wird und daher unabhängig von der Nieren- und Leberfunktion eingesetzt werden kann (15, 59). Zudem ist das Kontrastmittel durch das Schwefelhexafluorid sehr stabil und reaktionsträge, sodass chemische Reaktionen im Blut unwahrscheinlich sind (59). Die mittlere Halbwertszeit dieser Verbindung beträgt ungefähr 12 Min. (16), somit ist für die Untersuchung eine geringe Menge des Kontrastmittels (Single-Injektion 2-2,4 ml) notwendig (59).

Gelegentliche Nebenwirkungen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) des SonoVue®-Kontrastmittels können unter anderem sein: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, Geschmacksstörung, Hautrötungen, Pharyngitis, Übelkeit, Bauchschmerzen, Pruritus und Rückenschmerzen. Seltene Nebenwirkungen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) beinhalten Schlaflosigkeit, Hypotonie, Brustschmerzen sowie Erschöpfung (3, 16). Ernst zu nehmende Nebenwirkungen treten eher selten und mit einer Häufigkeit von 0,0086% auf. Im Vergleich zu dem iodhaltigen Kontrastmittel der CT-Untersuchung ist das Nebenwirkungsrisiko allerdings geringer und mit dem MRT-Kontrastmittel Gadolinium vergleichbar (110). Vor allem im Zusammenhang mit der Applikation von Dobutamin sind lebensgefährliche Herz-Kreislauf-Probleme beschrieben worden (15, 16). SonoVue® ist im Zusammenhang mit einer schweren pulmonalen Hypertonie, einem Rechts-Links Shunt, einer unkontrollierten arteriellen Hypertonie, einem Atemnotsyndrom des Erwachsenen, sowie einer Schwangerschaft und Stillzeit nicht einzusetzen (3, 16). Die Ultraschallkontrastmittel sind in ihrem Kontrastmittelverhalten anders als die beim CT oder MRT verwendeten und somit nicht direkt vergleichbar. Der Unterschied liegt darin, dass das

Ultraschallkontrastmittel ein reines „blood pool agent“ ist, also im vaskulären System verbleibt, währenddessen das computertomographische oder magnetresonanztomographische Kontrastmittel in den Extrazellularraum diffundiert (4). Somit entstehen bei der Ultraschalldiagnostik andere Kontrastmittelmuster.

In der abdominalen Bildgebung nimmt das Kontrastmittel SonoVue® einen immer wichtigeren Stellenwert ein. Zur Differenzierung von benignen und malignen Leber Raumforderungen hat sich dieses bereits weitgehend etabliert (3, 28, 32, 34, 42, 44, 106, 107, 110, 125, 126, 132, 134). So hat die „Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin“ (DEGUM) und die „European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology“ (EFSUMB) den Einsatz der kontrastmittelgestützte Sonographie vor allem in der abdominalen Bildgebung in ihre Richtlinien aufgenommen. Hier schließt sie insbesondere die Anwendung bei fokalen Leberläsionen (34), aber auch bei fokalen Läsionen der Milz, des Pankreas, der Niere und bei extraparenchymatösen Organläsionen ein (33, 39, 111). Auch in der Echokardiographie, sowie bei Doppleruntersuchungen von Makro- und Mikrogefäßen wird das Kontrastmittel SonoVue® eingesetzt (3, 16).

SonoVue® erhielt seine Erstzulassung am 26.03.2001 von der European Medicines Agency (3).

2.6. Softwareprogramm

Mit Hilfe der angewandten Software VueBox® Quantification Toolbox der Firma Bracco Suisse SA-Software Application (VueBox® v4.2) ist es möglich, zweidimensionale DICOM-Videoclips qualitativ und quantitativ zu analysieren.

Hierfür wurden zwei sogenannte „Regions of Interest“ (ROI) definiert und miteinander verglichen. Diese ROI beinhalten zum einen die Nebennierenraumforderung und zum anderen ein gesundes Referenzorgan, welches die Bestimmung von relativen Kontrastmittelparametern ermöglichte. Bei diesen Referenzorganen handelte es sich in dieser Studie entweder um die Leber, falls sich die Raumforderung auf der rechten Körperseite befand, oder um die Milz, falls sich die Nebennierenraumforderung auf der linken Seite darstellen ließ.

Elf unterschiedliche Kontrastmittelparameter konnten von der VueBox® Quantification Toolbox bestimmt werden. Dabei handelte es sich um: das Peak-Enhancement, die Wash-in Area Under the Curve, die Wash-in-Rate, den Wash-in Perfusion Index, die Wash-out Area Under the Curve, die Wash-out-Rate, die Wash-in and Wash-out Area Under the Curve, die Time to Peak, die mean Transit Time local, die Rise Time und die Fall Time.

Tab. 1: Definitionen der Kontrastmittelparameter

Peak-Enhancement (PE):	maximale Kontrastmittelanreicherung (17)
Wash-in AUC (WiAUC):	$WiAUC = TI/TTP$ (17)
Wash-in-Rate (WiR):	Maximaler Anstieg (PE/RT), Geschwindigkeit des Signalanstiegs ab Beginn der Kontrastmittelanflutung bis zum Peak-Enhancement (17, 77)
Wash-in Perfusion Index (WiPI):	$WiPI = WiAUC/RT$ (17)
Wash-out AUC (WoAUC):	$WoAUC = TTP/TO$ (17)
Wash-out-Rate (WoR):	Geschwindigkeit der Kontrastmittelrückverteilung, geringster Anstieg (17)
Wash-in and Wash-out AUC (WiWoAUC):	$WiWoAUC = \text{Wash-in AUC} + \text{Wash-out AUC}$ (17)
Time to Peak (TTP):	Zeit bis es in einer bestimmten Region zur maximalen Kontrastmittelanreicherung kommt, ab Beginn der Kontrastmittelapplikation (17, 46)
Mean Transit Time local (mTTl):	mittlere Durchgangszeit ($mTT - TI$) (17)
Rise Time (RT):	Anstiegszeit ($TTP - TI$) (17)
Fall Time (FT):	Abstiegszeit ($TO - TTP$) (17)
TI:	TI ist als die Schnittstelle der Tangente des maximalen Anstiegs und der X-Achse definiert (17)
TO:	TO ist als Schnittstelle der Tangente des steilsten Abfalls und der X-Achse definiert (17)

Abb. 3: Darstellung der Kontrastmittelparameter

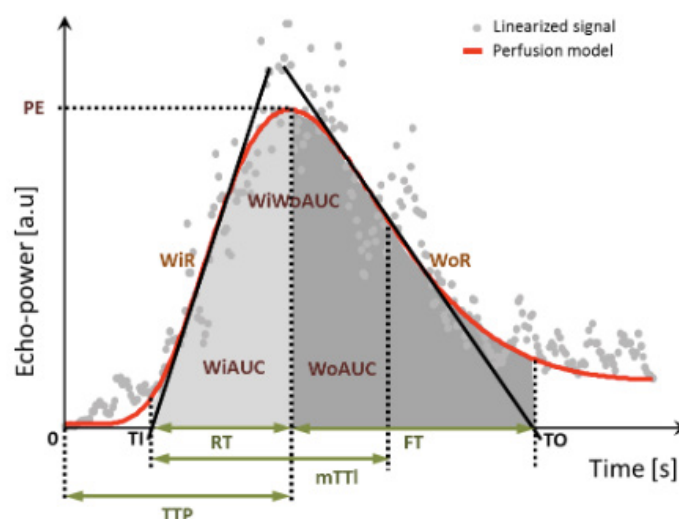


Abbildung 3: Von der VueBox® Quantification Toolbox ermittelte Kontrastmittelparameter. (PE=Peak-Enhancement, TTP=Time to Peak, WIAUC=Wash-in Area Under the Curve, WoAUC=Wash-out Area Under the Curve, WiWoAUC=Wash-in and Wash-out Area Under the Curve, WiR=Wash-in-Rate, WoR=Wash-out-Rate, mTTI=mean Transit Time local, RT=Rise Time, FT=Fall Time) Quelle: Bracco Suisse S.A.-Software Applications 09/2015

2.7. Untersuchungsmethode

Alle Patienten (n=52) erhielten eine kontrastmittelgestützte Ultraschalldiagnostik. Die durchzuführende sonographische Untersuchung wurde ausschließlich von zwei erfahrenen DEGUM-zertifizierten Experten durchgeführt, um den interindividuellen Darstellungsfehler so gering wie möglich zu halten. Um die Auswertung der Ultraschallergebnisse von den anderen bildgebenden Resultaten bezüglich der Nebennierenraumforderungen unbeeinflusst zu lassen, wurden die CT- oder MRT-Untersuchungen, wenn immer möglich, nach der kontrastmittelgestützten Ultraschalldiagnostik durchgeführt. Im Falle einer stattgehabten radiologischen Vorbefundung wurden die Auswertungen bezüglich Verdachtsdiagnose, Lage der Raumforderung sowie anderer morphologischer Kriterien, den die Ultraschalluntersuchungen befundenden Ärzten vorenthalten. Damit war eine weitestgehend unbeeinflusste Auswertung der Nebennierenraumforderung mittels Ultraschall gewährleistet.

Zuerst wurde die Raumforderung bei den Patienten mittels der B-Bild Sonographie dargestellt und morphologisch beschrieben. Hierfür wurde der Schallkopf Curved Array C1-5 und eine Schallfrequenz von 3,5-5,5 MHz verwendet. Nach Identifizierung derselben wurden 2,4 ml des Kontrastmittels SonoVue® über einen korrekt liegenden intravenösen Zugang appliziert. Die Menge des zu applizierenden Kontrastmittels konnte je nach individueller Patientensituation variieren. Anschließend wurde mit ca. 10 ml physiologischer Kochsalzlösung nachge-

spült. Die Aufzeichnung der Ultraschallaufnahme in digitalisierter Form begann ab dem Injektionszeitpunkt und dauerte maximal 3 Minuten. Die Patienten wurden gebeten zum Zeitpunkt der Untersuchung oberflächlich zu atmen oder gegebenenfalls den Atem anzuhalten, um Bewegungsverschiebungen der Nebennierenraumforderung und des Referenzorgans so gering wie möglich zu halten. Nach jeder CEUS-Untersuchung stellte der jeweilige DEGUM-Experte eine Verdachtsdiagnose bezogen auf das visuelle Kontrastmittelverhalten der adrenalen Läsion. Die dargestellte Hämodynamik der Kontrastmittelverteilung wurde als DICOM-Datei gespeichert, um Funktionsanalysen mit Hilfe der Quantifizierungssoftware VueBox[®] v4.2 adäquat durchführen zu können. Die Videoclips, die anhand der VueBox[®] ausgewertet wurden, dauerten maximal 60 Sekunden.

Mittels kontrastmittelgestützter Sonographie konnte demzufolge die Gewebepерfusion und der Blutfluss in Echtzeit dargestellt werden.

Für jeden Patienten wurden „Regions of Interest“ (ROI) sowohl in dem Referenzorgan Leber oder Milz, als auch in der Nebennierenraumforderung festgelegt. Umgeben wurden diese beiden ROI von einer sogenannten „Begrenzungs-ROI“ (s. Abb.: 4-6). Innerhalb dieser ROI fand die Messung der Kontrastmitteldynamik statt. Bei jedem Patienten wurden drei Funktionsanalysen mit jeweils unterschiedlicher Lage der ROI innerhalb der Nebennierenraumforderung durchgeführt und anschließend deren Mittelwert berechnet, um einen möglichst repräsentativen Wert für den jeweiligen Patienten bzw. Raumforderung zu erhalten. Zudem wurden alle Videosequenzen mit der Funktion „motion compensation“ bearbeitet, um Verzerrungen entgegen zu wirken. Anschließend wurden die bereits genannten Kontrastmittelparameter mit Hilfe der Quantifizierungssoftware berechnet.

Abb. 4: „Regions of Interest“ bei einem Patienten mit Conn-Syndrom

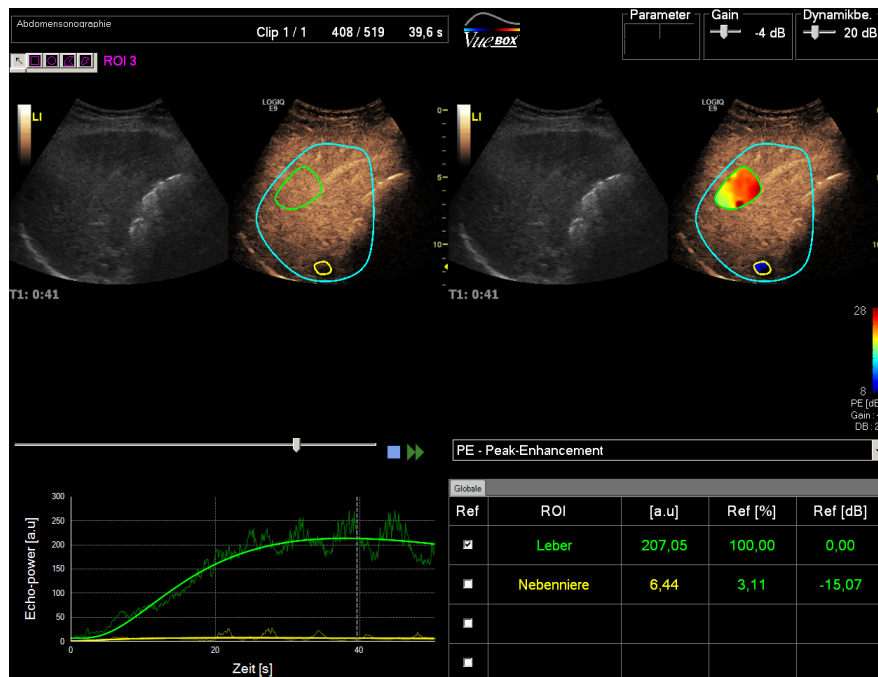


Abbildung 4: „Regions of Interest“ bei einem Patienten mit Conn-Syndrom. Die blaue Linie stellt die „Begrenzungs-ROI“ dar. In der Nebennierenraumforderung ist die ROI (gelb) markiert. Als Referenzorgan ist sonographisch die Leber dargestellt. Diese ROI ist hier in grün markiert. Beispielhaft sind die Werte des Kontrastmittelparameters Peak-Enhancement dargestellt.

Abb. 5: „Regions of Interest“ bei einem Patienten mit Phäochromozytom

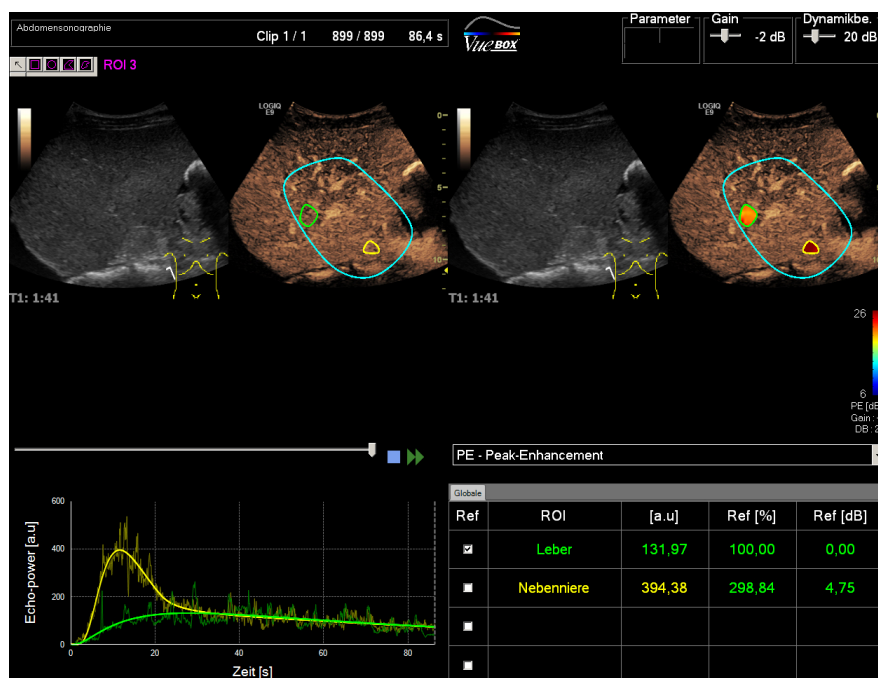


Abbildung 5: „Regions of Interest“ bei einem Patienten mit Phäochromozytom. Die blaue Linie stellt die „Begrenzungs-ROI“ dar. Die adrenale Raumforderung, mit einer gelb dargestellten ROI, befindet sich auf der rechten Seite. Als Referenzorgan ist die Leber mit einer grün markierten ROI vorzufinden. Beispielhaft sind die Werte des Kontrastmittelparameters Peak-Enhancement aufgezeigt.

Abb. 6: „Regions of Interest“ bei einem Patienten mit Phäochromozytom

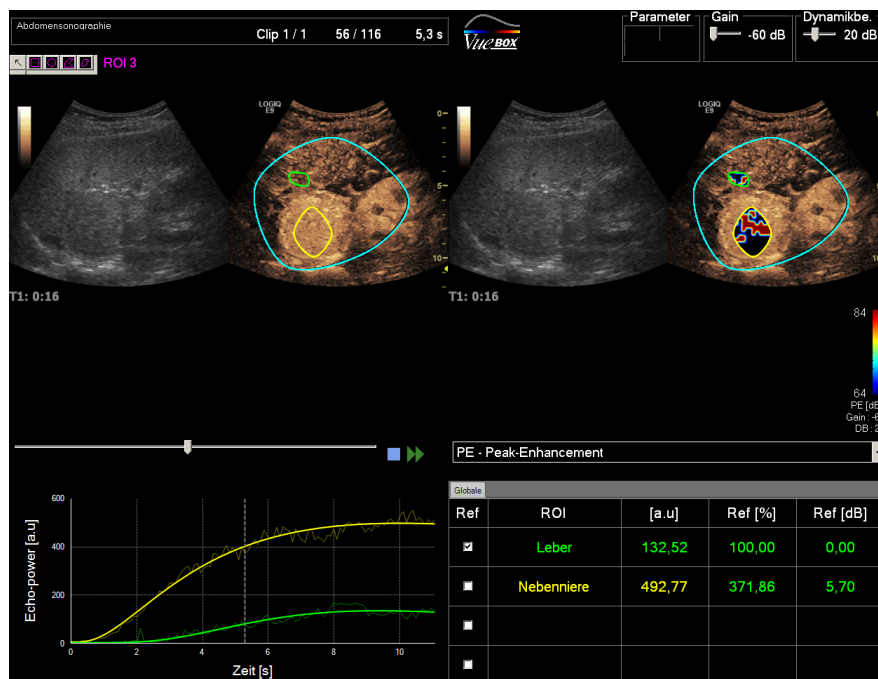


Abbildung 6: „Regions of Interest“ bei einem Patienten mit Phäochromozytom. Die blaue Linie stellt die „Begrenzungs-ROI“ dar. Die Nebennierenraumforderung befindet sich auf der rechten Körperhälfte und ist mit einer gelben ROI markiert. Als Referenzorgan ist sonographisch die Leber dargestellt. Diese ROI ist hier grün markiert. Beispielsweise sind die Werte des Kontrastmittelparameters Peak-Enhancement aufgezeigt.

2.8. Histologische Sicherung der Nebennierenraumforderung

Bei insgesamt 28 Patienten konnte nach operativer Entfernung der Nebennierenraumforderung eine histologische Sicherung vorgenommen werden. Im Einzelnen handelte es sich um 14 hormonaktive Adenome (zehn Conn-Syndrome, vier Cushing-Syndrome), zehn Phäochromozytome, drei Nebennierenkarzinome und ein Liposarkom. Alle histologischen Aufarbeitungen und Beurteilungen der Nebennierenraumforderungen erfolgten im anatomisch-pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Kirchner.

2.9. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm „IBM Statistical Package for the Social Science Version 22“ (SPSS). Insgesamt wurden 22 unterschiedliche Kontrastmittelparameter hinsichtlich ihrer Unterscheidungsfähigkeit zwischen benignen und malignen Dignitäten sowie zwischen sieben adrenalen Entitäten (inaktives Adenom, Conn-Adenom, Cushing-Adenom, Phäochromozytom, Nebennierenkarzinom, Liposarkom und Nebennierenmetastase) untersucht. Für jede Läsion wurden drei Funktionsanalysen mit unterschiedlichen

„Regions of Interest“ durchgeführt. Anschließend bildete der Mittelwert aus diesen drei Messungen die Grundlage für weitere Berechnungen. Zur statistischen Auswertung wurden die absoluten Werte bei Zeitparametern und die relativen Werte bei Amplitudenparametern herangezogen.

Zuerst wurde mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests und des Shapiro-Wilk-Tests die Stichprobe hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Der Kolmogorow-Smirnow-Test kann bei geringeren Fallzahlen benutzt werden und besitzt im Allgemeinen eine gute Aussagekraft bezüglich der Normalverteilung (84). Ist die Anzahl der vorhandenen Stichproben allerdings < 50 , so ist der Shapiro-Wilk-Test aussagekräftiger (115, 128). Für beide Verfahren ergaben sich für alle Werte statistisch signifikante Unterschiede ($p\text{-Wert} < 0,05$). Auf Grund dieses Ergebnisses wurden die nachfolgenden statistischen Analysen mit nicht-parametrischen Tests auf ihre Signifikanzen überprüft (31). Für alle nicht-parametrischen Tests wurde ein $p\text{-Wert} < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

Bei den vorliegenden Kontrastmittelparametern handelte es sich zudem um unabhängige Stichproben, da ihre Werte in keinem direkten Zusammenhang zueinander standen und sich nicht gegenseitig beeinflusst haben (45, 90).

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test wurde untersucht, ob es anhand der verschiedenen Kontrastmittelparameter möglich ist, adrenale Raumforderungen als benigne oder maligne Läsionen zu klassifizieren (94). Um herauszufinden, ob sich die verschiedenen Nebennierenentitäten hinsichtlich eines bestimmten Kontrastmittelparameters signifikant unterscheiden, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet (s. Abb.: 7) (93). Liegen bei diesen beiden Berechnungen signifikante Unterschiede vor ($p\text{-Wert} < 0,05$), so unterscheiden sich die verschiedenen Entitäten bzw. Dignitäten bezüglich ihrer Mittelwerte in den ausgewählten Kontrastmittelparametern signifikant. Um festzustellen, um welche Entitätenpaare es sich handelte, wurden Post-hoc-Tests angewandt (21, 122). Der paarweise Mittelwertvergleich im Post-hoc-Test verdeutlicht, welche Entitäten sich signifikant hinsichtlich eines Kontrastmittelparameters voneinander unterscheiden (s. Abb.: 8) (87, 122). Durch diese mehrfache Hypothesentestung steigt aber die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art. Dies bedeutet, dass die Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt und somit ein signifikantes Ergebnis angenommen wird (8). Um die Wahrscheinlichkeit dieser Alphafehler-Kumulierung gering zu halten, muss das Signifikanzniveau angepasst werden. Deshalb wurde zur Betrachtung der Nullhypothese bei der SPSS Version 22 die „angepasste Signifikanz“ als Entscheidungskriterium verwendet (s. Abb.: 8) (122).

Abb. 7: Hypothesenübersicht

Hypothesentestübersicht				
	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von Peak Enhancement [%] ist über die Kategorien von Entitäten identisch.	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	,000	Nullhypothese ablehnen

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Abbildung 7: Nullhypothese: Die verschiedenen adrenalen Entitäten unterscheiden sich bezüglich des Kontrastmittelparameters Peak-Enhancement [%] nicht. Entitäten: inaktives Adenom, Conn-Syndrom, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Nebennierenkarzinom, Nebennierenmetastase und Liposarkom. Die Nullhypothese kann in diesem Fall mit einem p-Wert < 0,001 abgelehnt werden.

Abb. 8: Paarweiser Vergleich von Entitäten

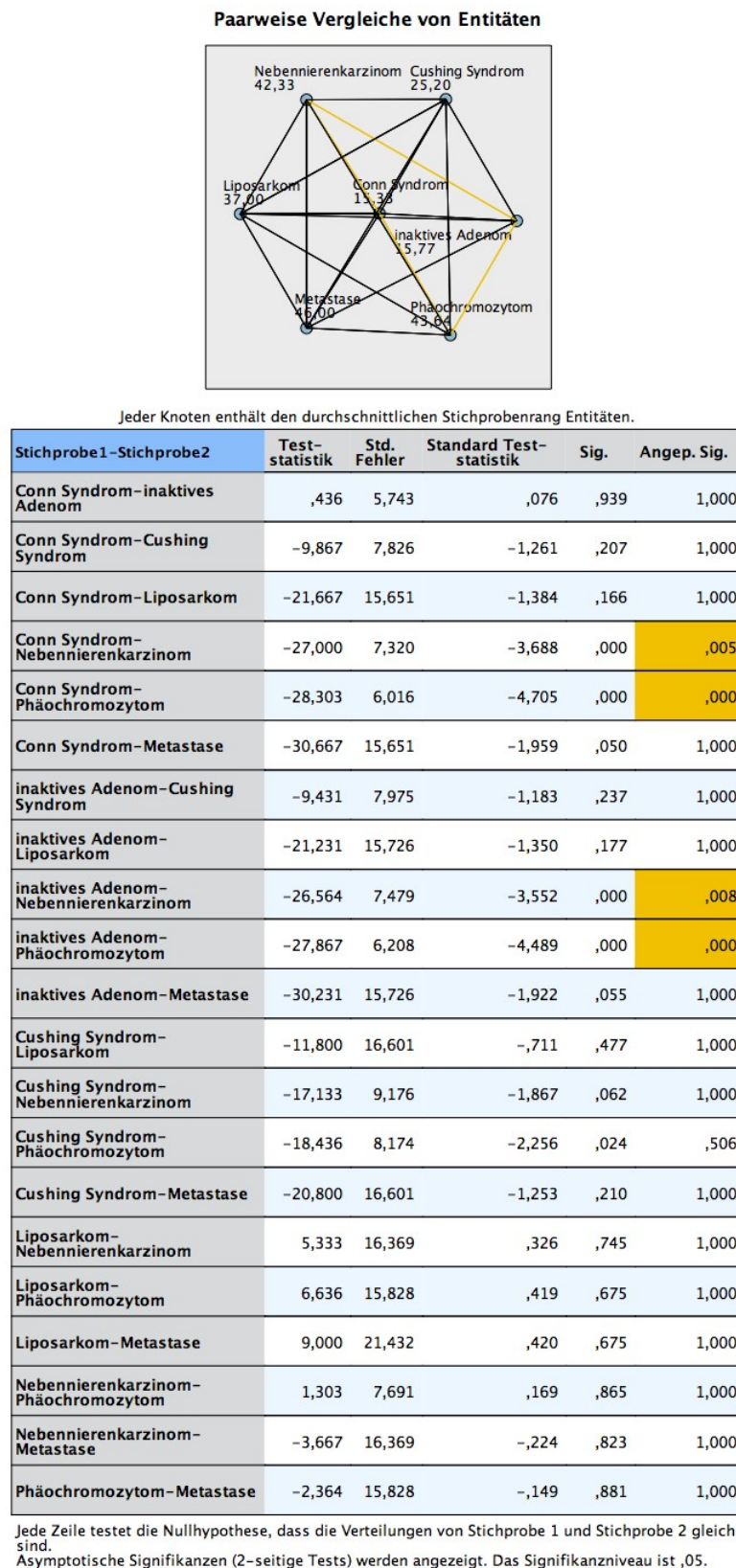


Abbildung 8: Paarweiser Vergleich der verschiedenen Entitäten untereinander mittels des Post-hoc-Tests. Es wird sich auf die angepassten Signifikanz bezeugen.

Im Anschluss wurde für alle Kontrastmittelparameter, die eine Differenzierung zwischen adrenalen Dignitäten und Entitäten ermöglichten, ein Cut-off Wert berechnet. Um den optimalen Cut-off Wert des jeweiligen Kontrastmittelparameters herauszufinden und zur Darstellung von Sensitivität und 1-Spezifität, wurden die „Receiver Operating Characteristics“ (ROC) verwendet (s. Tab.: 3) (85).

Mit Hilfe des Youden Index wurde anschließend aus den Koordinaten der „ROC-Kurve“, der sensitivste bzw. spezifischste Cut-off Wert, an dem sich zwei Diagnosen hinsichtlich eines Kontrastmittelparameters am besten unterscheiden lassen, ermittelt. Die Formel des Youden Index lautet wie folgt: Sensitivität + Spezifität - 1 (50, 120, 153). Hat die Differenzierungsfähigkeit eines Kontrastmittelparameters eine Sensitivität und Spezifität von 100%, lässt sich dies wie in den folgenden Abbildungen (s. Abb.: 9 & 10) und Tabellen (s. Tab.: 2 & 3) am Beispiel für den Parameter Peak-Enhancement [%] in Bezug auf die Dignitäten benigne und maligne darstellen.

Abb. 9: Hypothesenübersicht:
Peak-Enhancement [%] in Bezug auf die Dignitäten benigne und maligne

Hypothesentestübersicht				
	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von Peak Enhancement [%] ist über die Kategorien von Diagnosen benigne und maligne identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,000	Nullhypothese ablehnen

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Abb. 10: „Receiver Operating Characteristics“

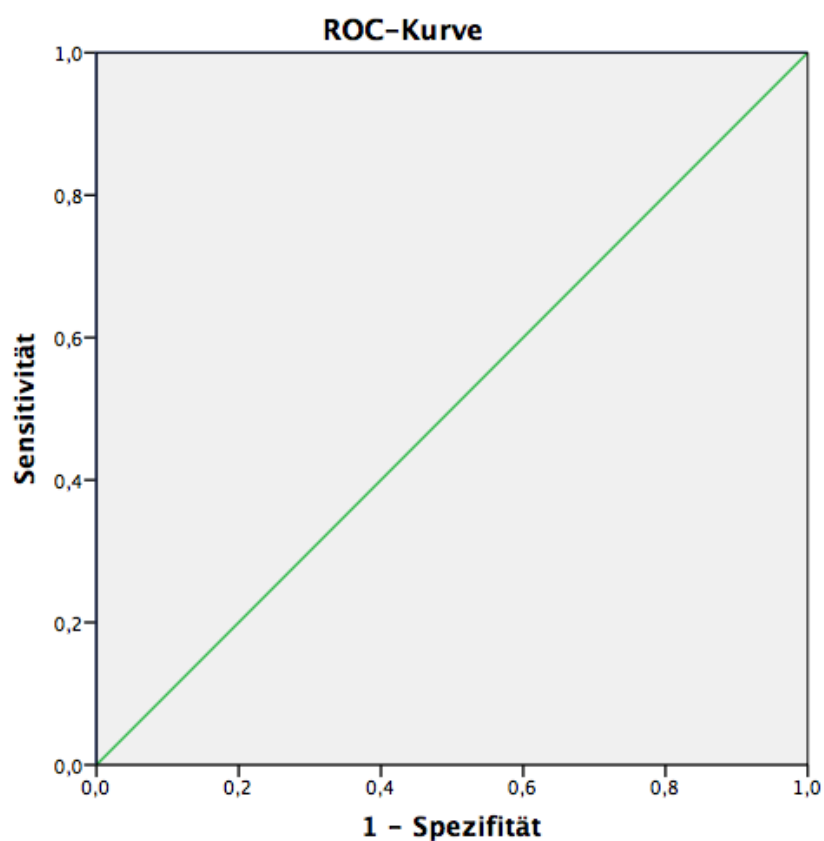


Abbildung 10: „ROC-Kurve“ des Kontrastmittelparameters Peak-Enhancement [%] bezogen auf die Differenzierung von benignen und malignen adrenalen Raumforderungen. Es liegt eine 100% Sensitivität und Spezifität vor. (grün: diagonale Bezugslinie)

Tab. 2: Fläche unter der Kurve in Bezug auf die „ROC-Kurve“

Fläche unter der Kurve

Testergebnisvariable(n): Peak-Enhancement [%]

Bereich	Standardfehler ^a	Asymptotische Sig. ^b	Asymptotisches 95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1,000	,000	,000	1,000	1,000

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese ist wahr mit einem Bereich von 0,5

Tab. 3: Koordinaten der „ROC – Analyse“

Koordinaten der Kurve		
Testergebnisvariable(n): Peak Enhancement [%]		
Positiv, wenn größer-gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität
-0,880	1,000	1,000
0,610	1,000	0,970
1,202	1,000	0,939
1,510	1,000	0,909
1,758	1,000	0,879
1,938	1,000	0,848
2,537	1,000	0,818
3,000	1,000	0,788
3,123	1,000	0,758
3,258	1,000	0,727
3,302	1,000	0,697
3,535	1,000	0,667
4,277	1,000	0,636
5,052	1,000	0,606
5,510	1,000	0,576
6,298	1,000	0,545
6,965	1,000	0,485
7,373	1,000	0,455
8,025	1,000	0,424
8,765	1,000	0,394
10,172	1,000	0,364
13,587	1,000	0,333
16,918	1,000	0,303
18,272	1,000	0,273
19,435	1,000	0,242
20,200	1,000	0,212
20,432	1,000	0,182
20,730	1,000	0,152
24,060	1,000	0,121
41,685	1,000	0,091
72,010	1,000	0,061
92,307	1,000	0,030
109,038	1,000	0,000
123,653	0,947	0,000
126,788	0,895	0,000
130,052	0,842	0,000
137,525	0,789	0,000
154,073	0,737	0,000
167,090	0,684	0,000
183,567	0,632	0,000
206,153	0,579	0,000
216,003	0,526	0,000
220,087	0,474	0,000
231,318	0,421	0,000
251,787	0,368	0,000
267,547	0,316	0,000
285,188	0,263	0,000
348,573	0,211	0,000
415,390	0,158	0,000
443,167	0,105	0,000
506,215	0,053	0,000
558,947	0,000	0,000

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1 und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Charakteristika

52 Patienten mit 60 Nebennierenraumforderungen wurden zu Beginn in diese Studie aufgenommen. Das Alter der teilnehmenden Patienten lag im Mittel bei 56,67 Jahren. Von diesen Patienten waren 31 weiblichen (59,6%) und 21 Patienten männlichen Geschlechts (40,4%). Die Patienten hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 74,91 kg, eine Körpergröße von im Mittel 170,65 cm und einen mittleren BMI von 25,52 kg/m². Im weiteren Klinikverlauf wurden 28 Adrenalektomien, 31 CT-Untersuchungen, 22 MRT-Untersuchungen, 20 Nebennierenvenenkatheterisierungen und 52 CEUS-Untersuchungen durchgeführt. Von den 60 adrenalen Raumforderungen stellten sich 44 als monolaterale und acht als bilaterale Raumforderungen dar. Diese acht bilateralen Läsionen wurden mit Hilfe von Nebennierenvenenkatheterisierungen, computertomographischen und magnetresonanztomographischen Untersuchungen diagnostiziert. Mit der Computertomographie wurden drei von drei und mit Hilfe der magnetresonanztomographischen Diagnostik drei von fünf untersuchten Raumforderungen als bilateral erkannt. Durch die Nebennierenvenenkatheterisierung konnten sechs von sechs untersuchten Läsionen als beidseitig diagnostiziert werden. Mit der kontrastmittelgestützten Ultraschalldiagnostik konnte bei allen acht bilateralen Läsionen jeweils nur eine einseitige Raumforderung gefunden werden. Entsprechend wurden mit der CEUS-Untersuchung 52 adrenale Läsionen dargestellt. Die folgenden Auswertungen und Ergebnisse beziehen sich auf diese Anzahl.

Von den 52 Raumforderungen befanden sich 22 auf Seite der linken und 30 auf Seite der rechten Nebenniere.

Bei den von der kontrastmittelgestützten Ultraschalldiagnostik detektierten adrenalen Läsionen handelte es sich um 33 Adenome und 19 Nicht-Adenome. Die 33 Adenome konnten ihren Entitäten entsprechend in 13 inaktive Adenome, 15 Conn- und fünf Cushing-Syndrome und die Nicht-Adenome in sechs Nebennierenkarzinome, elf Phäochromozytome, ein Liposarkom und eine Nebennierenmetastase eingeteilt werden.

Insgesamt gab es 43 benigne Nebennierenraumforderungen, bestehend aus 13 inaktiven Adenomen, 15 Conn-Syndromen, fünf Cushing-Syndromen und zehn benignen Phäochromozytomen, währenddessen die neun malignen Raumforderungen aus sechs Nebennierenkarzinomen, einem malignen Phäochromozytom, einem Liposarkom und einer Nebennierenmetastase bestanden.

Die neun Patienten mit einer malignen Raumforderung hatten ein mittleres Alter von 58,33 Jahren (SD 23,26 Jahren), eine durchschnittliche Körpergröße von 169,89 cm (SD 8,48 cm), ein mittleres Körpergewicht von 74,58 kg (SD 23,37 kg) und einen durchschnittlichen BMI von 25,53 kg/m² (SD 5,7 kg/m²).

Die 43 Patienten mit einer benignen Läsion hatten ein mittleres Alter von 56,33 Jahren (SD 13,31 Jahren), eine durchschnittliche Körpergröße von 170,81 cm (SD 10,29 cm), ein mittleres Körpergewicht von 74,98 kg (SD 15,97 kg) und einen durchschnittlichen BMI von 25,52 kg/m² (SD 3,94 kg/m²).

Anhand der Hormonanalysen konnte bei 36 Patienten eine krankhaft gesteigerte Hormonaktivität festgestellt werden. Bei allen Patienten, die an einem Conn-Syndrom erkrankt waren (n=15), ließ sich eine über die Norm erhöhte Aldosteronproduktion nachweisen. Zudem wurde bei zwei von diesen Patienten (13,33%) eine erhöhte Cortisolproduktion festgestellt. Ebenso zeigten alle Patienten mit einem Cushing-Syndrom (n=5) eine pathologisch erhöhte Cortisolproduktion und alle Patienten mit der Diagnose Phäochromozytom (n=11) eine überhöhte Katecholaminsynthese. Bei sechs Patienten (54,55%) mit einem Phäochromozytom wurde eine erhöhte Metanephrinkonzentration im Plasma sowie im 24-Stunden-Sammelurin festgestellt. Bei sieben Patienten (63,64%) wurde eine erhöhte Normetanephrinkonzentration im Plasma und im 24-Stunden-Sammelurin nachgewiesen. Sowohl eine gesteigerte Metanephrin- als auch Normetanephrinkonzentration konnte bei fünf Patienten im Plasma und bei sechs Patienten im 24-Stunden-Sammelurin festgestellt werden. Bei fünf von sechs der Patienten, die an einem Nebennierenkarzinom erkrankt waren, wurde eine pathologisch erhöhte Hormonproduktion festgestellt. Bei diesen fünf Patienten (83,33%) zeigte sich eine erhöhte Cortisolsynthese. Einer von ihnen (16,67%) zeigte zusätzlich eine erhöhte Aldosteronproduktion und bei drei dieser Patienten (50%) wurde zudem eine pathologisch erhöhte Synthese von Androgenen festgestellt. Eine hormonelle Inaktivität war bei der Nebennierenmetastase, dem primären Liposarkom und, wie zu erwarten, bei den inaktiven Adenomen vorzufinden.

3.2.CEUS

Im Folgenden wird auf die quantifizierte Auswertung der Kontrastmittelparameter eingegangen. Da sowohl in dem vorangegangenen Pilotprojekt, als auch in anderen Studien gezeigt wurde, dass bei kontrastmittelsonographischen Untersuchungen Phäochromozytome tendenziell nicht-adenomatöse Perfusionsmuster haben (7, 53, 55, 118), wurden jene in dieser Studie den malignen Diagnosen zugeordnet. Somit beinhalten die benignen Diagnosen die inaktiven

Adenome sowie die Conn- und Cushing-Syndrome, während die malignen Diagnosen die Nebennierenkarzinome, die adrenale Metastase, das Liposarkom, sowie auf Grund ihres Kontrastmittelverhaltens auch die Phäochromozytome beinhalten.

Da bei einigen Patienten für bestimmte Kontrastmittelparameter keine Werte mit Hilfe der VueBox[®] ermittelt werden konnten, wick die Anzahl an eingeschlossenen Fällen für die jeweiligen Kontrastmittelparameter gegebenenfalls von der Gesamtanzahl (n=52) (s. Tab. 4: „Gültige Fallanzahl der KM-Parameter für benigne und maligne Dignitäten“) oder der Gesamtanzahl der jeweiligen untersuchten Entität ab (s. Tab. 5: „Gültige Fallanzahl der KM-Parameter für die einzelnen Entitäten“).

Tab. 4: Gültige Fallanzahl der KM-Parameter für benigne und maligne Dignitäten

Zusammenfassung der Fallverarbeitung							
	Diagnosen benigne und maligne	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
Peak-Enhancement [%]	benigne	33	100,00%	0	0,00%	33	100,00%
	maligne	19	100,00%	0	0,00%	19	100,00%
Wash-in AUC [%]	benigne	33	100,00%	0	0,00%	33	100,00%
	maligne	19	100,00%	0	0,00%	19	100,00%
Wash-in-Rate [%]	benigne	33	100,00%	0	0,00%	33	100,00%
	maligne	19	100,00%	0	0,00%	19	100,00%
Wash-in Perfusion Index [%]	benigne	33	100,00%	0	0,00%	33	100,00%
	maligne	19	100,00%	0	0,00%	19	100,00%
Wash-out AUC [%]	benigne	12	36,40%	21	63,60%	33	100,00%
	maligne	9	47,40%	10	52,60%	19	100,00%
Wash-in and Wash-out AUC [%]	benigne	12	36,40%	21	63,60%	33	100,00%
	maligne	9	47,40%	10	52,60%	19	100,00%
Wash-out-Rate [%]	benigne	12	36,40%	21	63,60%	33	100,00%
	maligne	9	47,40%	10	52,60%	19	100,00%
Time to Peak [s]	benigne	33	100,00%	0	0,00%	33	100,00%
	maligne	19	100,00%	0	0,00%	19	100,00%
mean Transit Time local [s]	benigne	33	100,00%	0	0,00%	33	100,00%
	maligne	19	100,00%	0	0,00%	19	100,00%
Rise Time [s]	benigne	33	100,00%	0	0,00%	33	100,00%
	maligne	19	100,00%	0	0,00%	19	100,00%
Fall Time [s]	benigne	24	72,70%	9	27,30%	33	100,00%
	maligne	17	89,50%	2	10,50%	19	100,00%

Tab. 5: Gültige Fallanzahl der KM-Parameter für die einzelnen Entitäten

Zusammenfassung der Fallverarbeitung							
	Diagnosen	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
Peak-Enhancement [%]	inaktives Adenom	13	100,00%	0	0,00%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	15	100,00%	0	0,00%	15	100,00%
	Cushing-Syndrom	5	100,00%	0	0,00%	5	100,00%
	Phäochromozytom	11	100,00%	0	0,00%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	6	100,00%	0	0,00%	6	100,00%
	Metastase	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
Wash-in AUC [%]	inaktives Adenom	13	100,00%	0	0,00%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	15	100,00%	0	0,00%	15	100,00%
	Cushing-Syndrom	5	100,00%	0	0,00%	5	100,00%
	Phäochromozytom	11	100,00%	0	0,00%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	6	100,00%	0	0,00%	6	100,00%
	Metastase	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
Wash-in-Rate [%]	inaktives Adenom	13	100,00%	0	0,00%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	15	100,00%	0	0,00%	15	100,00%
	Cushing-Syndrom	5	100,00%	0	0,00%	5	100,00%
	Phäochromozytom	11	100,00%	0	0,00%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	6	100,00%	0	0,00%	6	100,00%
	Metastase	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
Wash-in Perfusion Index [%]	inaktives Adenom	13	100,00%	0	0,00%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	15	100,00%	0	0,00%	15	100,00%
	Cushing-Syndrom	5	100,00%	0	0,00%	5	100,00%
	Phäochromozytom	11	100,00%	0	0,00%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	6	100,00%	0	0,00%	6	100,00%
	Metastase	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
Wash-out AUC [%]	inaktives Adenom	5	38,50%	8	61,50%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	7	46,70%	8	53,30%	15	100,00%
	Phäochromozytom	4	36,40%	7	63,60%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	4	66,70%	2	33,30%	6	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
Wash-in and Wash-out AUC [%]	inaktives Adenom	5	38,50%	8	61,50%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	7	46,70%	8	53,30%	15	100,00%
	Phäochromozytom	4	36,40%	7	63,60%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	4	66,70%	2	33,30%	6	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
Wash-out-Rate [%]	inaktives Adenom	5	38,50%	8	61,50%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	7	46,70%	8	53,30%	15	100,00%
	Phäochromozytom	4	36,40%	7	63,60%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	4	66,70%	2	33,30%	6	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%

Ergebnisse

Time to Peak [s]	inaktives Adenom	13	100,00%	0	0,00%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	15	100,00%	0	0,00%	15	100,00%
	Cushing-Syndrom	5	100,00%	0	0,00%	5	100,00%
	Phäochromozytom	11	100,00%	0	0,00%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	6	100,00%	0	0,00%	6	100,00%
	Metastase	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
mean Transit Time local [s]	inaktives Adenom	13	100,00%	0	0,00%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	15	100,00%	0	0,00%	15	100,00%
	Cushing-Syndrom	5	100,00%	0	0,00%	5	100,00%
	Phäochromozytom	11	100,00%	0	0,00%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	6	100,00%	0	0,00%	6	100,00%
	Metastase	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
Rise Time [s]	inaktives Adenom	13	100,00%	0	0,00%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	15	100,00%	0	0,00%	15	100,00%
	Cushing-Syndrom	5	100,00%	0	0,00%	5	100,00%
	Phäochromozytom	11	100,00%	0	0,00%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	6	100,00%	0	0,00%	6	100,00%
	Metastase	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
Fall Time [s]	inaktives Adenom	8	61,50%	5	38,50%	13	100,00%
	Conn-Syndrom	12	80,00%	3	20,00%	15	100,00%
	Cushing-Syndrom	4	80,00%	1	20,00%	5	100,00%
	Phäochromozytom	9	81,80%	2	18,20%	11	100,00%
	Nebennierenkarzinom	6	100,00%	0	0,00%	6	100,00%
	Metastase	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
	Liposarkom	1	100,00%	0	0,00%	1	100,00%

Bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen adrenalen Raumforderungen erwiesen sich folgende Kontrastmittelparameter als statistisch signifikant: Peak-Enhancement [%], Wash-in AUC [%], Wash-in-Rate [%], Wash-in Perfusion Index [%], Wash-out AUC [%], Wash-in and Wash-out AUC (%), Wash-out-Rate [%], Time to Peak [s] und Rise Time [s]. Als nicht statistisch signifikant erwiesen sich die quantifizierten Kontrastmittelparameter: mean Transit Time local [s] (p-Wert 0,121) und die Fall Time [s] (p-Wert 0,29) (s. Tab. 6).

Tab. 6: Signifikanzen der Kontrastmittelparameter bezogen auf die Dignität

Kontrastmittelparameter	p-Wert
Peak-Enhancement (%)	< 0,001
Wash-in AUC (%)	< 0,001
Wash-in-Rate (%)	< 0,001
Wash-in Perfusion Index (%)	< 0,001
Wash-out AUC (%)	< 0,001
Wash-in and Wash-out AUC (%)	< 0,001
Wash-out-Rate (%)	0,001
Time to Peak (s)	0,039
Rise Time [s]	0,023

Eine Entitätendifferenzierung war möglich zwischen den folgenden Paaren (s. Tab. 7):

- inaktiven Adenomen und Phäochromozytomen (Gruppe A) in den Parametern: PE [%], WiAUC [%], WiR [%], WiPI [%], WoAUC [%], WiWoAUC [%];
- inaktiven Adenomen und Nebennierenkarzinomen (Gruppe B) in den Parametern: PE [%], WiAUC [%], WiR [%], WiPI [%];
- Conn-Syndromen und Phäochromozytomen (Gruppe C) in den Parametern: PE [%], WiAUC [%], WiR [%], WiPI [%]
- und Conn-Syndromen und Nebennierenkarzinomen (Gruppe D) in den Kontrastmittelparametern: PE [%], WiAUC [%], WiR [%], WiPI [%]

Die WoR [%] erwies sich zwar im Allgemeinen zunächst als statistisch signifikant, im Anschluss konnten mit den Post-hoc-Tests allerdings keine angepassten Signifikanzen für die einzelnen Entitäten ermittelt werden.

Tab. 7: Signifikanzen der Kontrastmittelparameter bezogen auf die Entitätengruppen

Kontrastmittelparameter	p-Wert allg.	p-Wert Gr. A	p-Wert Gr. B	p-Wert Gr. C	p-Wert Gr. D
Peak-Enhancement [%]	< 0,001	< 0,001	0,008	< 0,001	0,005
Wash-in AUC [%]	< 0,001	0,003	0,012	< 0,001	0,002
Wash-in-Rate [%]	< 0,001	< 0,001	0,016	< 0,001	0,02
Wash-in Perfusion Index [%]	< 0,001	< 0,001	0,009	< 0,001	0,005
Wash-out AUC [%]	0,004	0,041	/ (0,262)	/ (0,073)	/ (0,478)
Wash-in and Wash-out AUC [%]	0,004	0,029	/ (0,199)	/ (0,093)	/ (0,578)
Wash-out-Rate [%]	0,033	/ (0,703)	/ (1,0)	/ (0,127)	/ (0,539)

Bei vier Kontrastmittelparametern zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsentitäten, sodass diese im Folgenden nicht weiter berücksichtigt wurden. Im Einzelnen handelte es sich dabei um die Parameter: Time to Peak [s] (p-Wert 0,201), mean Transit Time local [s] (p-Wert 0,125), Rise Time [s] (p-Wert 0,094) und Fall Time [s] (p-Wert 0,151).

In den folgenden Graphiken sind Boxplot-Diagramme dargestellt. Die mit einem Sternchen gekennzeichneten Größen zeigen die gemessenen Extremwerte. Extremwerte sind definiert als Größen, die „um mehr als das Dreifache der Boxhöhe über dem 75%- bzw. unter dem 25%-Perzentil“ (20) liegen. Bei den mit einem Kreis markierten Werten handelt es sich um Ausreißer. Dies sind Werte, „deren Abstand vom 25%-Perzentil nach unten bzw. vom 75%-Perzentil nach oben zwischen dem 1,5fachen und dem 3fachen der Boxhöhe liegt.“ (20).

Zuerst wird die Differenzierungsfähigkeit der Kontrastmittelparameter bezüglich der Dignitäten benigne und maligne und im Anschluss deren Unterscheidungskraft in Bezug auf einzelne Entitäten betrachtet.

3.2.1. Benigne und maligne

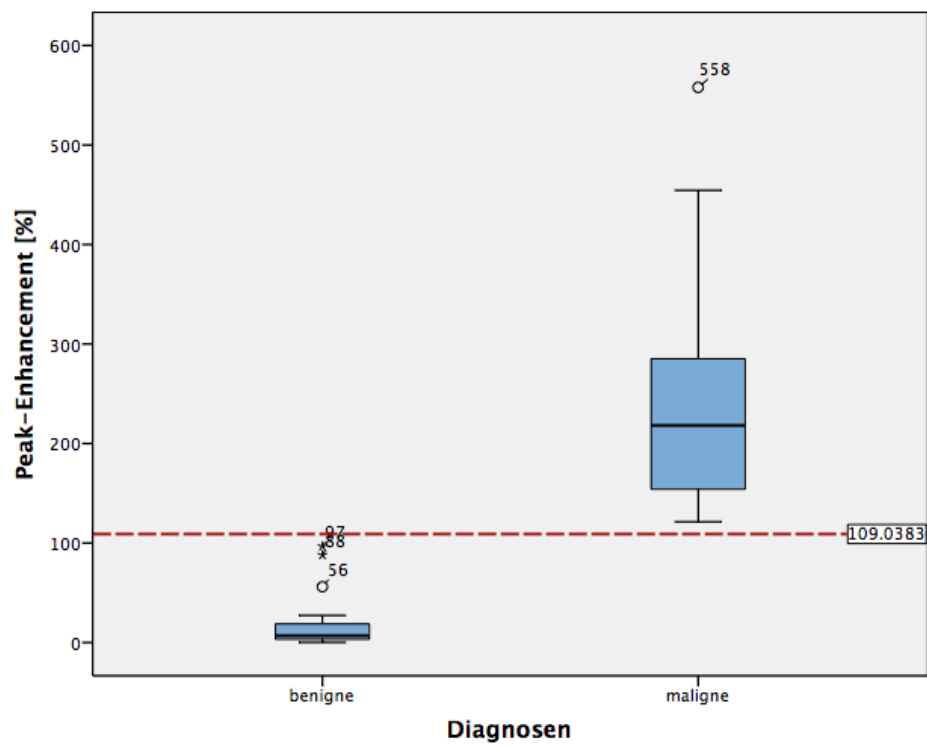
3.2.1.1. Peak-Enhancement [%]

Mittels des Kontrastmittelparameters Peak-Enhancement [%] ist es möglich adrenale Raumforderungen in benigne oder maligne Läsionen zu klassifizieren ($p\text{-Wert} < 0,001$). Bei einem Cut-off Wert von 109,04% können maligne von benignen Dignitäten mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 82-100%; Spez.: 89-100%) differenziert werden. Daraus ergeben sich ein positiv prädiktiver Wert (PPW) und negativ prädiktiver Wert (NPW) von 100% (95% KI PPW: 82-100%; NPW 89-100%). Liegt der gemessene Wert einer Raumforderung über dem festgelegten Cut-off Wert, so spricht dies für eine maligne Läsion. Zwei Extremwerte fallen bei den gutartigen Diagnosen auf (s. Abb. 11: „Peak-Enhancement [%]: benigne & maligne“). Bei dem größeren Wert (96,67%) handelt es sich um ein Cushing-Syndrom und bei dem kleineren (87,94%) um ein Conn-Syndrom mit zusätzlich vermehrter Cortisolproduktion. Bei dem Ausreißerwert von 56,08% handelt es sich ebenfalls um ein Cushing-Syndrom. Der Ausreißer bei den malignen Läsionen (557,95%) ist einem Nebennierenkarzinom mit Cortisol- und Androgensynthese zuzuordnen. Der Mittelwert der benignen Diagnosen beträgt 15,25% (Median 6,87%) mit einer Standardabweichung (SD) von 22,74% (Varianz $516,93\%^2$). Der Mittelwert der malignen Diagnosen liegt bei 250,20% (Median 218,18%) mit einer SD von 126,21% (Varianz $15929,46\%^2$) (s. Tab. 8)

Tab. 8: Deskriptive Statistik Peak-Enhancement [%]: benigne & maligne

Deskriptive Statistik				Diagnosen benigne und maligne	
				benigne	maligne
Peak-Enhancement [%]	Mittelwert	Statistik		15,25	250,2
		Standardfehler		3,96	28,96
	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert	Untergrenze	Statistik	7,18	189,37
		Obergrenze	Statistik	23,31	311,04
	5% getrimmter Mittelwert		Statistik	11,73	240,26
	Median		Statistik	6,87	218,18
	Varianz		Statistik	516,93	15929,46
	Standardabweichung		Statistik	22,74	126,21
	Minimum		Statistik	0,12	121,41
	Maximum		Statistik	96,67	557,95
	Bereich		Statistik	96,55	436,54
	Interquartilbereich		Statistik	16,31	155,59
	Schiefe	Statistik		2,72	1,14
		Standardfehler		0,41	0,52
	Kurtosis	Statistik		7,29	0,55
		Standardfehler		0,8	1,01

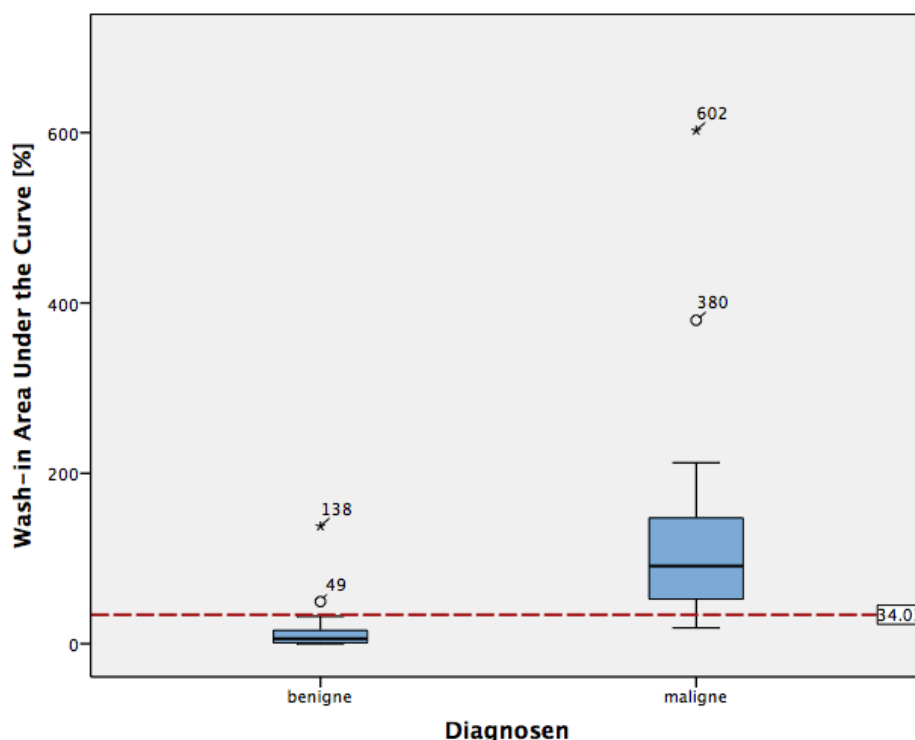
Abb. 11: Peak-Enhancement [%]: benigne & maligne



3.2.1.2. Wash-in AUC [%]

Des Weiteren kann mit dem Kontrastmittelparameter Wash-in AUC [%] signifikant zwischen einer benignen und malignen Nebennierenraumforderung differenziert werden (p -Wert $< 0,001$). Eine maligne Dignität unterscheidet sich mit einer Sensitivität von 94,74% (95% KI 74-100%) und einer Spezifität von 93,94% (95% KI 80-99%) von einer gutartigen Läsion bei einem Cut-off Wert von 34,03%. Hieraus ergeben sich ein PPW von 90% (95% KI 68-99%) und ein NPW von 96,88% (95% KI 84-100%). Liegt der errechnete Wert einer Nebennierenraumforderung unterhalb des Grenzwertes, so spricht dies eher für eine gutartige Läsion. Der Mittelwert der benignen Dignitäten beträgt 13,08% (Median 5,84%) mit einer SD von 25,19% (Varianz $634,33\%^2$). Der Mittelwert der malignen Läsionen liegt bei 134,43% (Median 91,20%) mit einer SD von 141,90% (Varianz $20135,51\%^2$). In der folgenden Graphik (s. Abb. 12: „Wash-in AUC [%]: benigne & maligne“) fallen bei den gutartigen Diagnosen sowohl ein Ausreißer (49,42%) als auch ein Extremwert (137,81%) auf. Beide Größen beziehen sich auf Patienten mit einem Cushing-Syndrom und liegen oberhalb des ermittelten Grenzwertes. Bei den bösartigen Läsionen zeigen sich ebenfalls ein Ausreißer (379,76%) und ein Extremwert (602,32%). Bei beiden Diagnosen handelt es sich um ein Phäochromozytom.

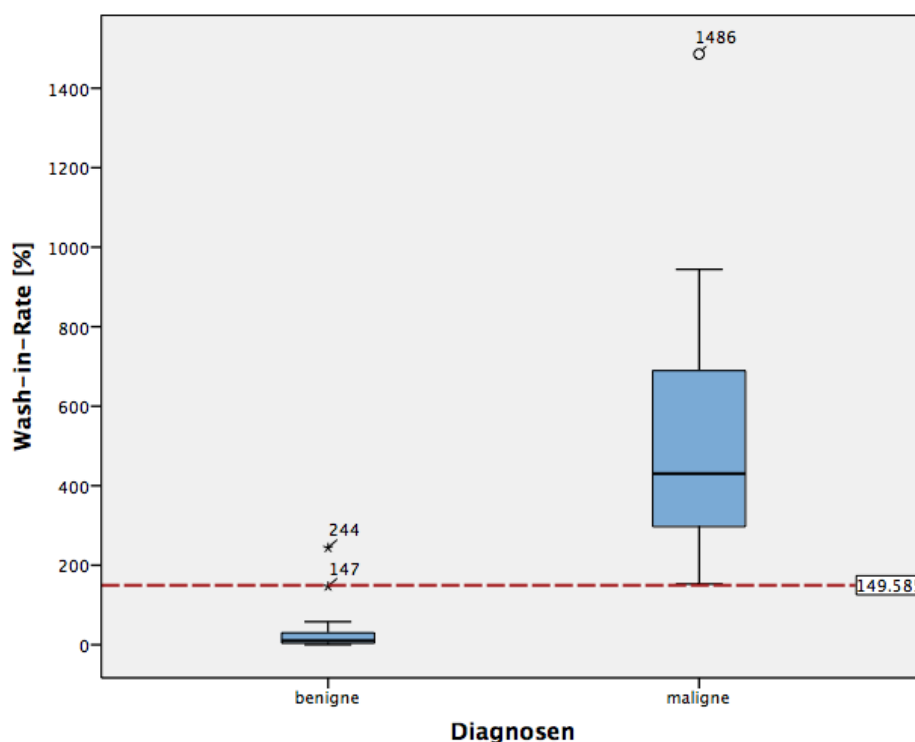
Abb. 12: Wash-in AUC [%]: benigne & maligne



3.2.1.3. Wash-in-Rate [%]

Auch der Kontrastmittelparameter Wash-in-Rate [%] ist mit einem p-Wert von $< 0,001$ statistisch signifikant und zur Differenzierung von benignen und malignen Nebennierenraumforderungen geeignet. Bei einer Cut-off Größe von 149,59% unterscheiden sich die Dignitäten mit einer Sensitivität von 100% (95% KI 82-100%) und einer Spezifität von 96,97% (95% KI 84-100%). Somit liegen ein PPW von 95% (95% KI 75-100%) und ein NPW von 100% (95% KI 89-100%) vor. Ist der gemessene Wert einer adrenalen Läsion größer als 149,59%, so spricht dies eher für eine maligne Dignität. Die Graphik „Wash-in-Rate [%]: benigne & maligne“ verdeutlicht den höheren Mittelwert der malignen Diagnosen (Mittelwert 517,74%; Median 430,48%) im Vergleich zu dem der benignen Läsionen (Mittelwert 27,50%; Median 10,17%). Die SD beträgt bei den malignen 323,68% (Varianz $104768,95\%^2$) und bei den benignen Raumforderungen 47,62% (Varianz $2267,89\%^2$). Zwei Extremwerte liegen bei den benignen Diagnosen vor (s. Abb. 13: „Wash-in-Rate [%]: benigne & maligne“), wobei nur einer dieser Werte (243,64%) den ermittelten Cut-off Wert (149,59%) übersteigt. Bei diesem Wert handelt es sich um ein Conn-Syndrom mit vermehrter Cortisolproduktion. Der niedrigere Extremwert (146,56%) ist einem inaktiven Adenom zuzuordnen. Bei den malignen Diagnosen handelt es sich bei dem Ausreißer (1485,80%) um ein Phäochromozytom.

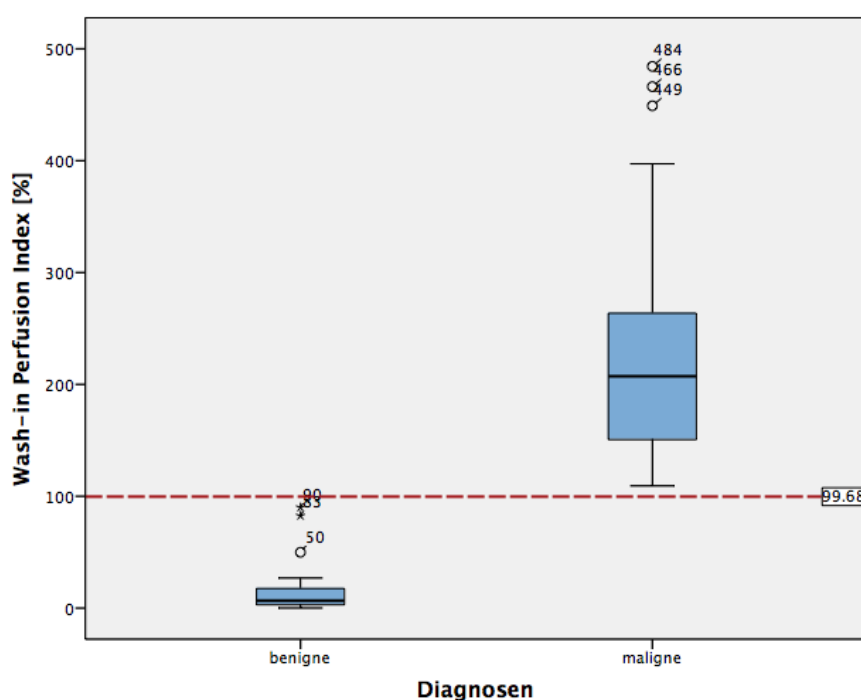
Abb. 13: Wash-in-Rate [%]: benigne & maligne



3.2.1.4. Wash-in Perfusion Index [%]

Mit einem p-Wert $< 0,001$ kann die Nullhypothese abgelehnt werden. Bei einer Cut-off Größe von 99,68% unterscheiden sich maligne von benignen adrenalen Läsionen anhand dieses Kontrastmittelparameters mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 82-100%; Spez.: 89-100%). Hieraus ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 82-100%; NPW: 89-100%). Liegt eine Nebennierenraumforderung vor, deren Wert den ermittelten Grenzwert übersteigt, so spricht dies für eine maligne Dignität. Die benignen Diagnosen haben einen Mittelwert von 14,64% (Median 6,71%) mit einer SD von 21,21% (Varianz $449,80\%^2$). Die malignen Entitäten zeigen einen Mittelwert von 238,79% (Median 207,28%) mit einer SD von 121,28% (Varianz $14709,60\%^2$). Die Abbildung „Wash-in Perfusion Index [%]: benigne & maligne“ verdeutlicht, dass der größte Wert der gutartigen Raumforderungen (90,08%) zwar als Extremwert gilt, aber den kleinsten Wert der malignen Entitäten (109,28%) sowie den ermittelten Cut-off Wert (99,68%) nicht überschreitet. Bei dem größten Extremwert der gutartigen Diagnosen handelt es sich um ein Cushing-Syndrom und bei dem kleineren Extremwert (82,66%) um ein Conn-Syndrom mit zusätzlicher Cortisolproduktion. Der Ausreißerwert (49,91%) spiegelt ebenfalls ein Cushing-Syndrom wider. Bei den drei Ausreißergrößen der malignen Raumforderungen handelt es sich um ein Nebennierenkarzinom mit Cortisol- und Androgensynthese (484,32%) sowie um zwei Phäochromozytome (466,24%; 449,10%).

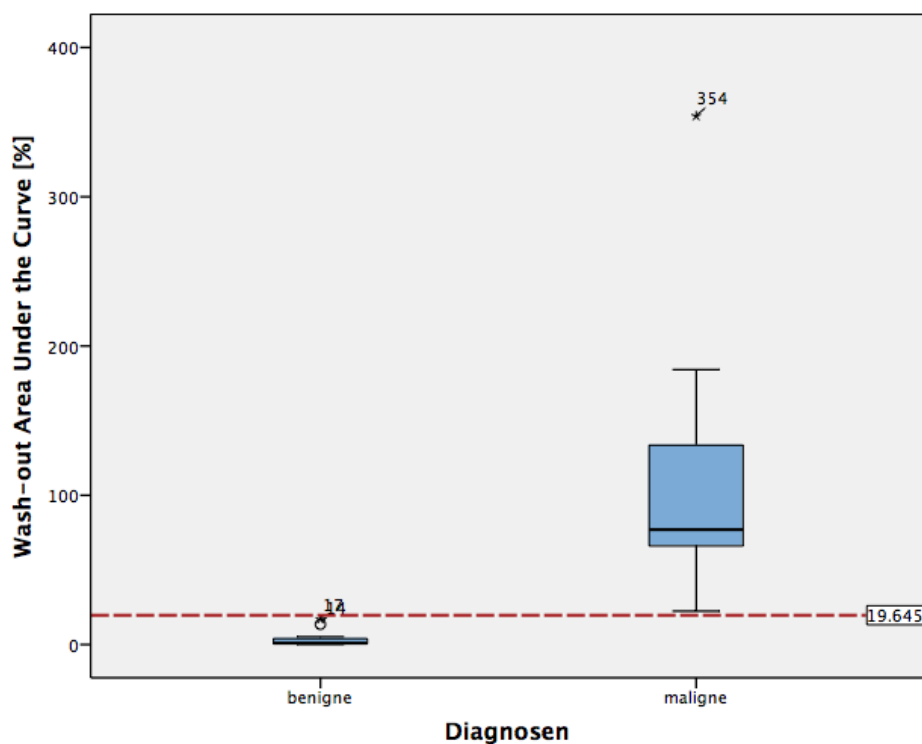
Abb. 14: Wash-in Perfusion Index [%]: benigne & maligne



3.2.1.5. Wash-out AUC [%]

Auch die Wash-out AUC [%] ist ein statistisch signifikanter Parameter (p -Wert $< 0,001$) um maligne von benignen adrenalen Raumforderungen zu unterscheiden. Der ermittelte Cut-off Wert von 19,65% ermöglicht es mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 66-100%; Spez.: 74-100%) diese beiden Entitäten zu differenzieren. Somit liegen ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 66-100%; NPW: 74-100%) vor. Ist der gemessene Wert einer Nebennierenraumforderung kleiner als der Grenzwert, so spricht dies für eine benigne Läsion. Die gutartigen Entitäten weisen einen Mittelwert von 3,66% (Median 0,98%) mit einer SD von 5,63% (Varianz $31,67\%^2$) und einen Wertebereich von 0,15% bis 16,89% auf. Dieser Wertebereich überschneidet sich nicht mit dem der malignen Diagnosen (22,40%-354,08%). Bei dieser Dignität beträgt der Mittelwert 121,19% (Median 77,0%) mit einer SD von 99,10% (Varianz $9820,09\%^2$). Bei dem Extremwert der benignen Raumforderungen (16,89%) handelt es sich um ein Conn-Syndrom mit Cortisolproduktion und bei dem Ausreißer (13,57%) um ein Conn-Syndrom. Bei den malignen Läsionen handelt sich bei dem Extremwert (354,08%) um ein Phäochromozytom.

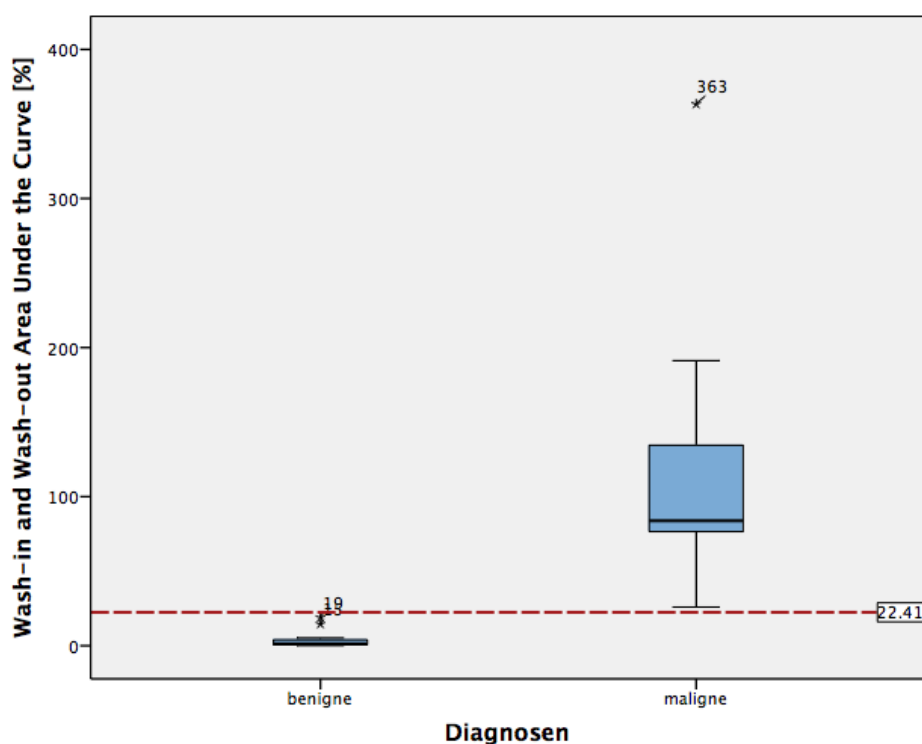
Abb. 15: Wash-out AUC [%]: benigne & maligne



3.2.1.6. Wash-in and Wash-out AUC [%]

Der zusammengefasste Kontrastmittelparameter Wash-in and Wash-out AUC [%] ist ein statistisch signifikanter Parameter ($p\text{-Wert} < 0,001$). Der mit Hilfe der ROC-Analysen ermittelte Cut-off Wert liegt bei 22,41% und ermöglicht eine Differenzierung der beiden Diagnosen mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 66-100%; Spez.: 74-100%). Somit liegen ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 66-100%; NPW: 74-100%) vor. Liegt ein gemessener Wert einer adrenalen Läsion vor, der größer als der ermittelte Cut-off Wert ist, so spricht dies für eine maligne Dignität. Da der Wertebereich der malignen adrenalen Raumforderungen zwischen 25,94% und 363,34% liegt, kommt es zu keiner Überschneidung mit dem der gutartigen Dignitäten (0,20%-18,88%). Bei diesen beträgt der Mittelwert 4,03% (Median 1,30%) mit einer SD von 6,15% (Varianz 37,88%²). Der Mittelwert der malignen Raumforderungen beträgt 127,99% (Median 83,82%) und die SD 99,99% (Varianz 9997,29%²). Bei dem Extremwert der malignen Diagnosen (363,34%) handelt es sich um ein Phäochromozytom. Die beiden Extremwerte der benignen Läsionen sind zum einen erneut einem Conn-Syndrom mit Cortisolproduktion (18,88%) und zum anderen einem Conn-Syndrom (14,55%) zuzuordnen.

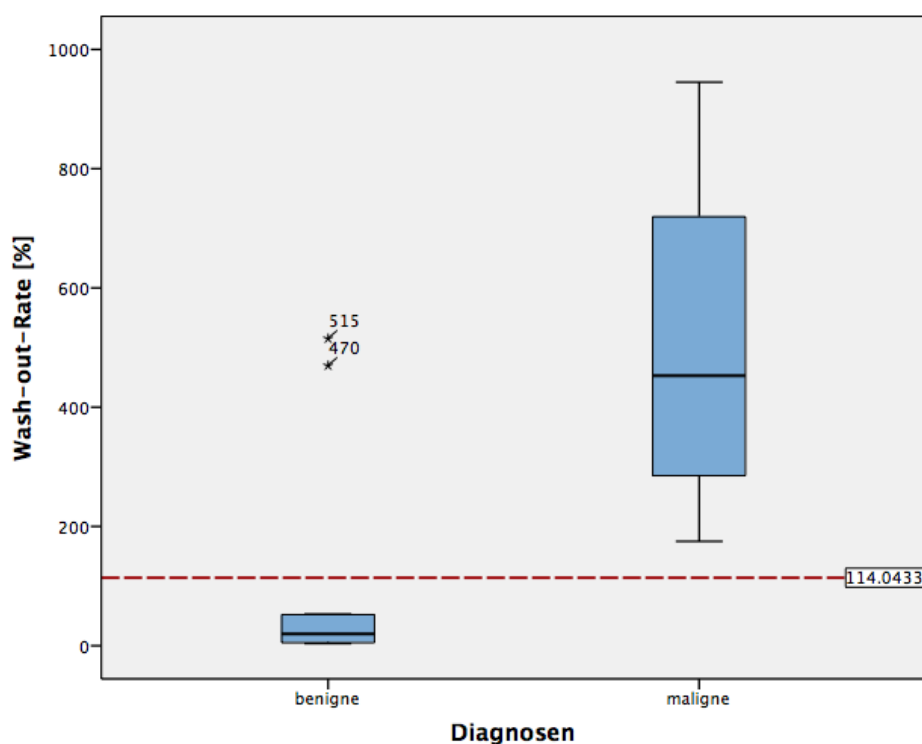
Abb. 16: Wash-in and Wash-out AUC [%]: benigne & maligne



3.2.1.7. Wash-out-Rate [%]

Auch der Kontrastmittelparameter Wash-out-Rate [%] ermöglicht eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen adrenalen Raumforderungen (p-Wert 0,001). Eine Differenzierung der beiden Gruppen ist bei einem Cut-off Wert von 114,04% mit einer Sensitivität von 100% (95% KI 66-100%) und Spezifität von 83,33% (95% KI 52-98%) möglich. Daraus ergeben sich ein PPW von 81,82% (95% KI 48-98%) und ein NPW von 100% (95% KI 69-100%). Ist der ermittelte Wert einer adrenalen Läsion kleiner als der Cut-off Wert, so spricht dies eher für eine gutartige Raumforderung. Die benignen Diagnosen haben einen Mittelwert von 98,51% (Median 19,82%) mit einer SD von 185,04% (Varianz 34239,84%²) und einen Wertebereich von 3,48% bis 515,07%. Bei den bösartigen Nebennierenraumforderungen liegen ein Wertebereich von 174,98% bis 945,12% sowie ein Mittelwert von 536,32% (Median 452,84%) mit einer SD von 292,22% (Varianz 85391,19%²) vor. Die Abbildung „Wash-out-Rate [%]: benigne & maligne“ verdeutlicht, dass sich unter den benignen Entitäten zwei Diagnosen mit Extremwerten befinden. Bei diesen handelt es sich zum einen um ein inaktives Adenom (515,07%) und zum anderen um ein Conn-Syndrom mit gleichzeitig erhöhter Cortisolsynthese (469,74%). Beide Extremwerte liegen oberhalb des ermittelten Grenzwertes.

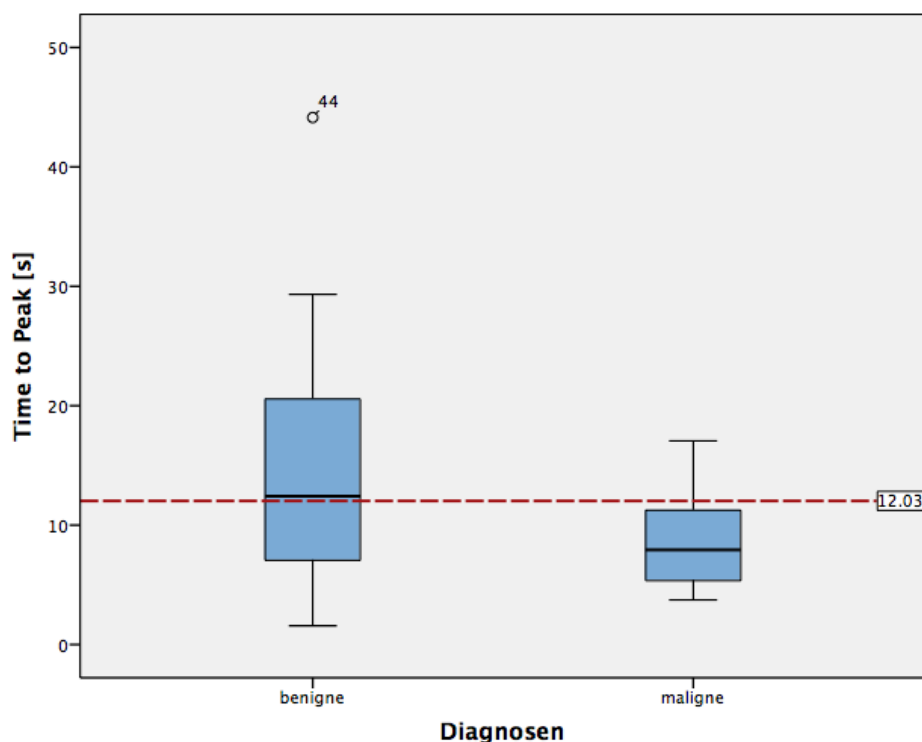
Abb. 17: Wash-out-Rate [%]: benigne & maligne



3.2.1.8. Time to Peak [s]

Der Kontrastmittelparameter Time to Peak [s] ist mit einem p-Wert von 0,039 ebenfalls statistisch signifikant. Bei einem Cut-off Wert von 12,03s unterscheidet sich eine maligne Läsion mit einer Sensitivität von 51,52% (95% KI 34-69%) und Spezifität von 84,21% (95% KI 60-97%) von einer benignen Raumforderung. Somit ergeben sich ein PPW von 85% (95% KI 62-97%) und ein NPW von 50% (95% KI 32-68%). Liegt der ermittelte Wert der Raumforderung für diesen Kontrastmittelparameter über dem Cut-off Wert, so handelt es sich eher um eine benigne Raumforderung. Der Mittelwert der benignen Läsionen liegt bei 14,28s (Median 12,42s) mit einer SD von 9,79s (Varianz $95,87s^2$). Die malignen Läsionen haben einen Mittelwert von 8,48s (Median 7,93s) und eine SD von 3,69s (Varianz $13,58s^2$). In der Abbildung „Time to Peak [s]: benigne & maligne“ ist bei der benignen Dignität ein Ausreißer (44,13s) zu erkennen. Bei diesem Wert handelt es sich um ein inaktives Adenom. Zudem ist zu erkennen, dass sich der Wertebereich von benignen (1,56s-44,13s) und malignen (3,73s-17,06s) adrenalen Raumforderungen überschneidet.

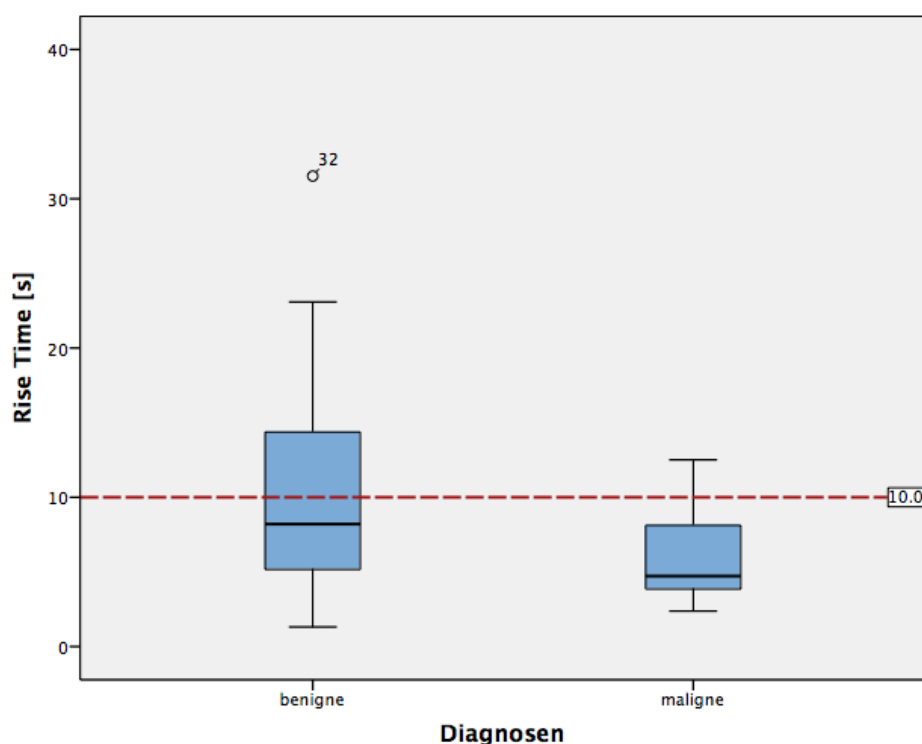
Abb. 18: Time to Peak [s]: benigne & maligne



3.2.1.9. Rise Time [s]

Anhand des Kontrastmittelparameters Rise Time [s] können adrenale Raumforderungen ebenfalls in benigne oder maligne klassifiziert werden (p-Wert 0,023). Bei einem Cut-off Wert von 10s kann mit einer Sensitivität von 45,45% (95% KI 28-64%) und einer Spezifität von 94,74% (95% KI 74-100%) eine Differenzierung dieser beiden Dignitäten erfolgen. Daraus ergeben sich ein PPW von 93,75% (95% KI 70-100%) und ein NPW von 50% (95% KI 33-67%). Liegt der ermittelte Wert oberhalb des Cut-off Wertes, so entspricht die adrenale Raumforderung eher einer benignen Läsion. Die benignen Diagnosen haben einen Mittelwert von 10,40s (Median 8,20s) mit einer SD von 7,16s (Varianz $51,27s^2$). Die malignen Diagnosen weisen einen Mittelwert von 6,01s mit einer SD von 2,75s (Varianz $7,54s^2$) auf. Der Wertebereich der benignen Diagnosen (1,32s-31,52s) überschneidet sich mit dem ermittelten Wertebereich der malignen Diagnosen (2,37s-12,50s). In der Abbildung „Rise Time [s]“ ist zu sehen, dass es bei den benignen Diagnosen einen Ausreißer gibt. Bei diesem handelt es sich um ein inaktives Adenom (31,52s).

Abb. 19: Rise Time [s]: benigne & maligne



3.2.2. Entitätenvergleich

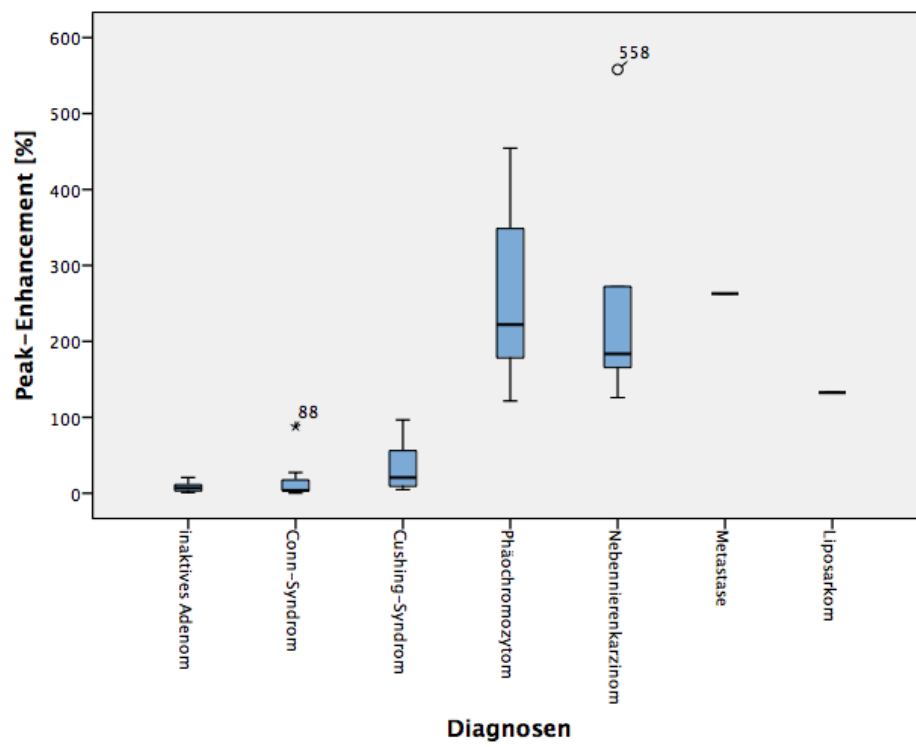
Im Folgenden werden die Diagnosen nicht mehr in benigne oder maligne Dignitäten aufgeteilt, sondern es werden die verschiedenen Entitäten im Einzelnen betrachtet, um die detailliert erläuterten Ergebnisse in Einzelfällen zu untersuchen. Exemplarisch ist der Parameter Peak-Enhancement [%] für die einzelnen Krankheitsentitäten tabellarisch und graphisch dargestellt (s. Tab. 9 & Abb. 20: „Peak-Enhancement [%]: Entitätenvergleich“). Diese Graphik verdeutlicht, dass sich die inaktiven Adenome von den malignen Raumforderungen, einschließlich der Phäochromozytome, durch ihr Kontrastmittelverhalten unterscheiden. Demgegenüber können hormoninaktive Läsionen (inaktive Adenome) im Kontrastmittelverhalten nicht von hormonaktiven benignen Nebennierenraumforderungen (Conn- bzw. Cushing-Syndromen) differenziert werden. Diese Annahme wurde statistisch durch die Post-hoc-Tests verifiziert, da keine angepassten Signifikanzen zwischen inaktiven Adenomen und hormonaktiven Adenomen (Conn- und Cushing-Syndromen) ermittelbar waren. Dieses Resultat zeigte sich bei allen Kontrastmittelparametern. Ebenfalls können die nicht-adenomatösen Raumforderungen (Phäochromozytome, Nebennierenkarzinome, Nebennierenmetastasen und Liposarkome) mit Hilfe dieser Kontrastmittelparameter nicht voneinander differenziert werden.

Im Folgenden werden zuerst die signifikanten Kontrastmittelparameter aufgeführt, die inaktive Adenome von Phäochromozytomen und Nebennierenkarzinomen unterscheiden. Im Anschluss folgen die Kontrastmittelparameter, die eine Differenzierung von Conn-Syndromen gegenüber Phäochromozytomen bzw. Nebennierenkarzinomen ermöglichen.

Tab. 9: Peak-Enhancement [%]: Entitätenvergleich

	Peak-Enhancement [%]							
	Diagnosen							
	inaktives Adenom	Conn-Syndrom	Cushing-Syndrom	Phäochromozytom	Nebennierenkarzinom	Metastase	Liposarkom	gesamt
Mittelwert	8,61	13,59	37,47	260,89	248,11	262,93	132,43	101,1
SD	6,93	22,17	38,74	120,13	159,44	,	,	137,83
Perzentil 25	3	3	9,16	142,62	165,52	262,93	132,43	5,05
Median	6,87	3,74	20,63	222	183,57	262,93	132,43	20,2
Perzentil 75	11,18	18,7	56,08	398,93	272,16	262,93	132,43	167,09
Minimum	1,1	0,12	4,81	121,41	125,9	262,93	132,43	0,12
Maximum	20,83	87,94	96,67	454,48	557,95	262,93	132,43	557,95
Anzahl	13	15	5	11	6	1	1	52
Gültige Anzahl	13	15	5	11	6	1	1	52

Abb. 20: Peak-Enhancement [%]: Entitätenvergleich

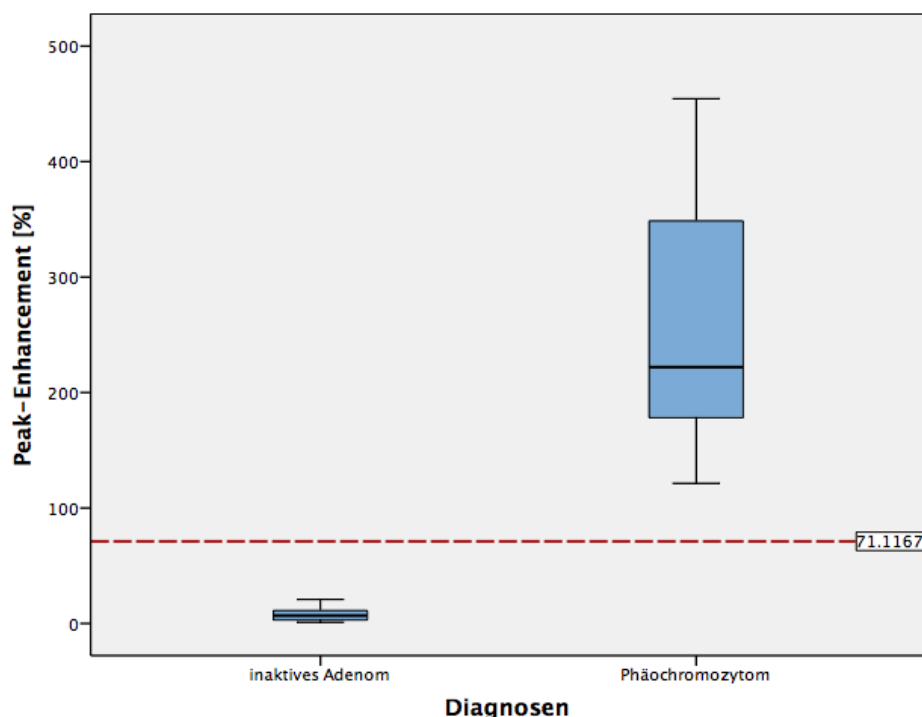


3.2.2.1. Differenzierung von inaktiven Adenomen

3.2.2.1.1. Peak-Enhancement [%]

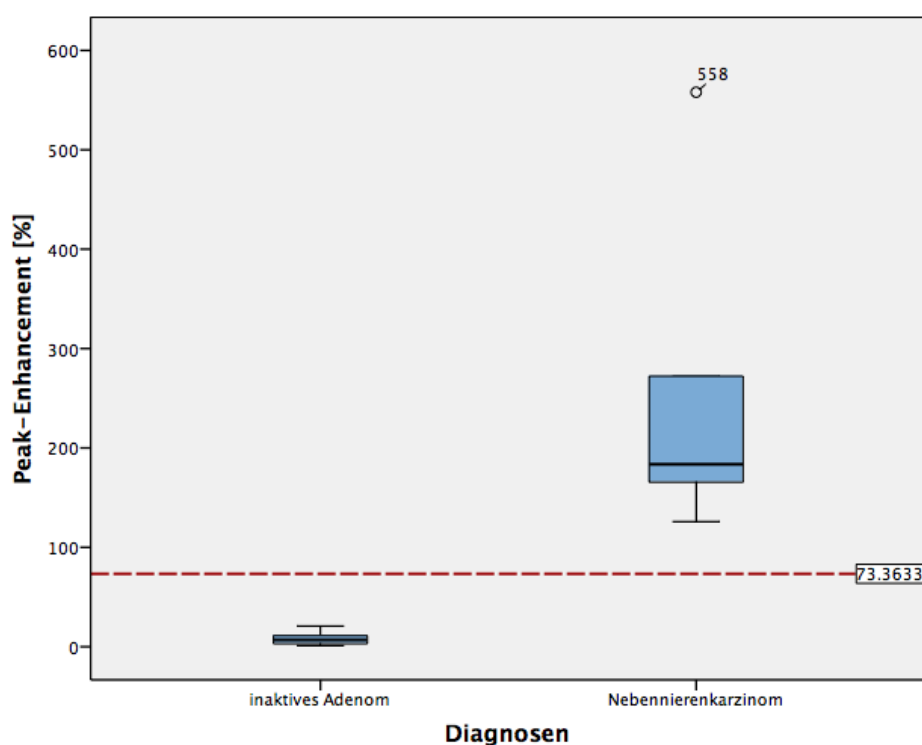
Bei dem Parameter Peak-Enhancement [%] ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der inaktiven Adenome und denen der Phäochromozytome messbar ($p\text{-Wert} < 0,001$). Dieses Resultat wird in der folgenden Graphik (s. Abb. 21: „Peak-Enhancement [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome“) visualisiert. Mithilfe der in dem Statistikeil 2.9 genannten Verfahren konnte ein Cut-off Wert von 71,12% ermittelt werden. Dieser Wert ermöglicht eine Unterscheidung der beiden Diagnosen mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 72-100%; Spez.: 75-100%). Daraus ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 72-100%; NPW: 75-100%). Liegt der gemessene Wert der Nebennierenraumforderung über dem gemessenen Cut-off Wert, so spricht dies für ein Phäochromozytom. Der Mittelwert der inaktiven Adenome liegt bei 8,61% (Median 6,87%) mit einer SD von 6,93% (Varianz $47,96\%^2$). Der Mittelwert der Phäochromozytome liegt bei 260,89% (Median 222,0%) und einer SD von 120,13% (Varianz $14430,42\%^2$). Die folgende Abbildung „Peak-Enhancement [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome“ zeigt die gemessenen Werte für die inaktiven Adenome und die Phäochromozytome in einem Boxplotformat. Der größte gemessene Wert der inaktiven Adenome ist mit 20,83% deutlich niedriger als der kleinste Wert der Phäochromozytome (121,41%).

Abb. 21: Peak-Enhancement [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome



Ebenso hat der Parameter Peak-Enhancement [%] eine hohe Aussagekraft bei der Differenzierung zwischen den inaktiven Adenomen und den Nebennierenkarzinomen (p-Wert 0,008). Bei einem Cut-off Wert von 73,36% können die beiden Entitäten mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 54-100%; Spez.: 75-100%) unterschieden werden. Daraus ergeben sich ein NPW und PPW von 100% (95% KI PPW: 54-100%; NPW: 75-100%). Ist der gemessene Wert der adrenalen Läsion größer als der errechnete Grenzwert, so spricht dies für ein Nebennierenkarzinom. Der Mittelwert der Nebennierenkarzinome liegt bei 248,11% (Median 183,57%) mit einer SD von 159,44% (Varianz 25421,86%²). Der in der Abbildung „Peak-Enhancement [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome“ dargestellte Wertebereich der inaktiven Adenome liegt zwischen 1,10% und 20,83% und überschneidet sich nicht mit dem Wertebereich der Nebennierenkarzinome von 125,90% bis 557,95%. Bei den Nebennierenkarzinomen ist eine Ausreißergröße (557,95%) zu erkennen. Dabei handelt es sich um ein Nebennierenkarzinom mit Cortisol- und Androgenproduktion.

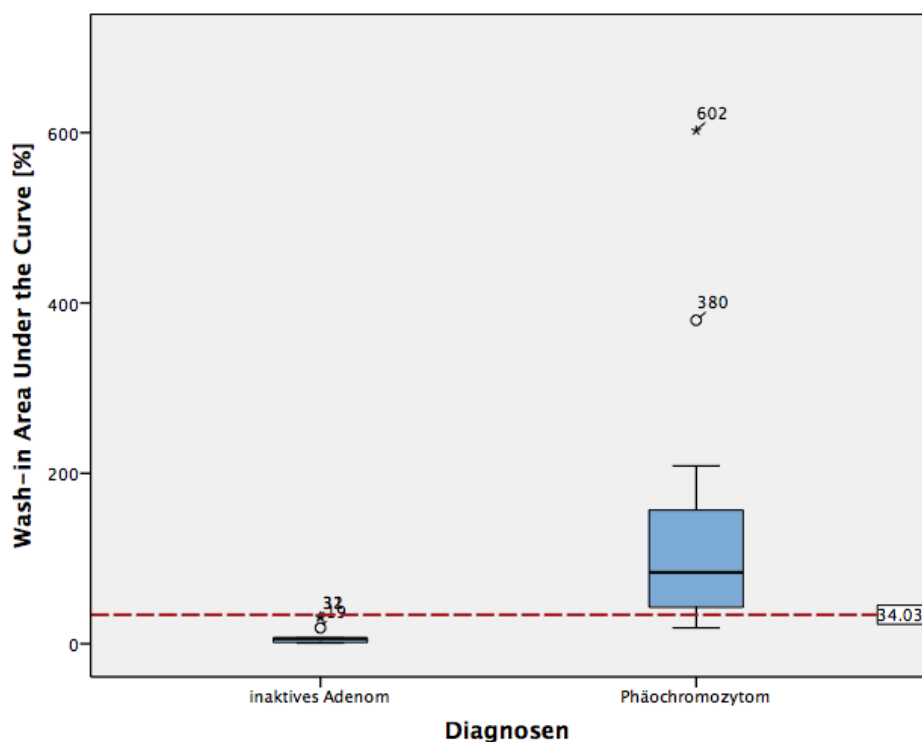
Abb. 22: Peak-Enhancement [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome



3.2.2.1.2. Wash-in AUC [%]

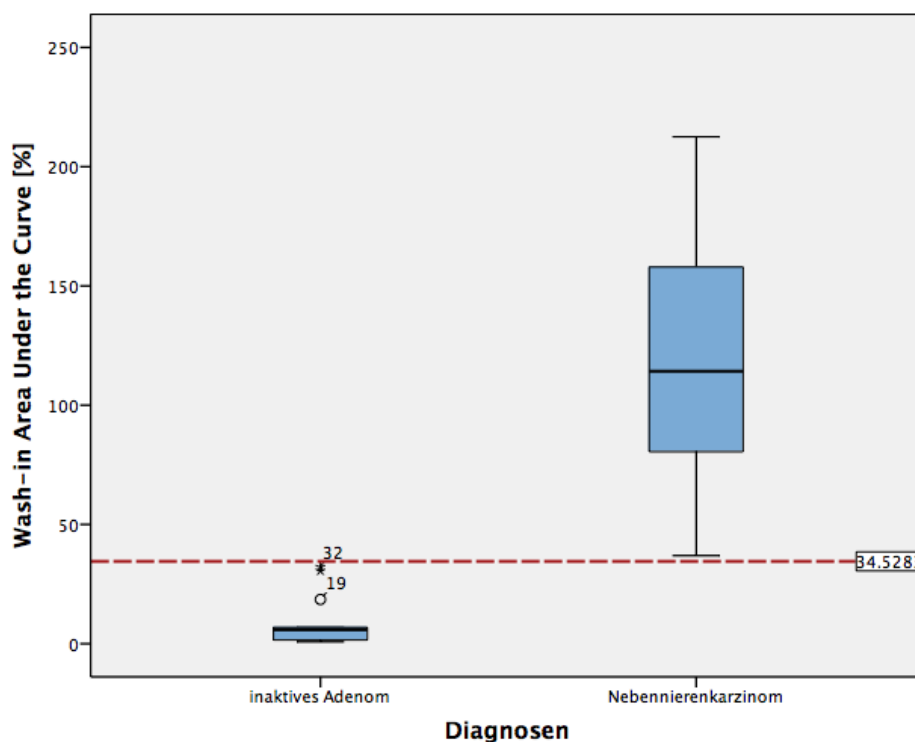
Die Werte des Kontrastmittelparameters Wash-in AUC [%] weisen ebenfalls einen signifikanten Unterschied bezüglich der Differenzierung von inaktiven Adenomen und Phäochromozytomen auf (p-Wert 0,003). Bei einem Cut-off Wert von 34,03% können diese beiden Entitäten mit einer Sensitivität von 90,91% (95% KI 59-100%) und einer Spezifität von 100% (95% KI 75-100%) unterschieden werden. Hieraus ergeben sich ein PPW von 100% (95% KI 69-100%) und ein NPW von 92,86% (95% KI 66-100%). Liegt ein gemessener Wert vor, der kleiner als 34,03% ist, so spricht dies eher für ein inaktives Adenom als für ein Phäochromozytom. Der kleinste gemessene Wert der Phäochromozytome mit 18,53% liegt unterhalb des größten Wertes der inaktiven Adenome mit 32,14%. Bei diesem Wert der inaktiven Adenome handelt es sich um einen Extremwert. Der Mittelwert der inaktiven Adenome liegt bei 8,97% (Median 5,84%) mit einer SD von 10,98% (Varianz 120,51%²). Damit ist er niedriger als der Mittelwert der Phäochromozytome mit 152,82% (Median 83,72%). Dieser hat eine SD von 181,85% (Varianz 33068,92%²).

Abb. 23: Wash-in AUC [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome



Zudem dient dieser Kontrastmittelparameter ebenfalls zur Differenzierung der inaktiven Adenome von Nebennierenkarzinomen (p-Wert 0,012). Die Cut-off Größe liegt bei 34,53%. Bei diesem Wert ist eine Differenzierung dieser beiden Diagnosen mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 54-100%; Spez.: 75-100%) möglich. Daraus ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 54-100%; NPW: 75-100%). Ist der Wert kleiner als der angegebene Cut-off Wert, so handelt es sich um ein inaktives Adenom. Übersteigt der errechnete Wert 34,43% handelt es sich um ein Nebennierenkarzinom. Der Mittelwert der Nebennierenkarzinome beträgt 119,39% (Median 114,24%) mit einer SD von 62,58% (Varianz 3916,74%²). Da der Wertebereich der inaktiven Adenome von 0,78% bis 32,14% reicht, kommt es zu keiner Überschneidung mit dem der Nebennierenkarzinome (36,92% bis 212,51%). In der folgenden Abbildung (s. Abb. 24: „Wash-in AUC [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome“) sind bei den inaktiven Adenomen zwei Extremwerte (32,14%; 30,58%) und ein Ausreißer (18,55%) darstellbar.

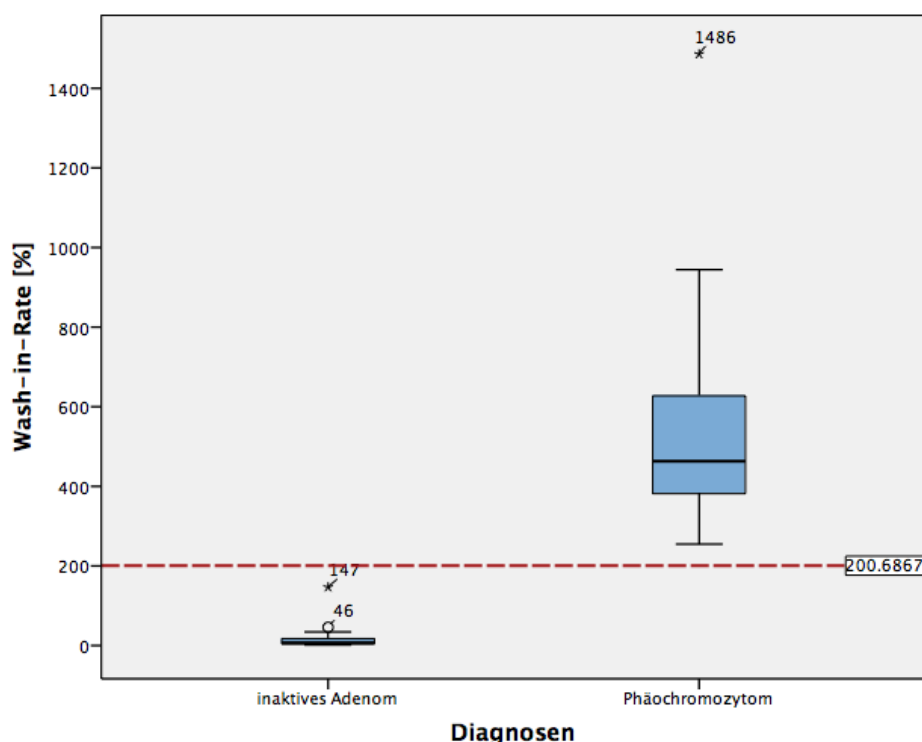
Abb. 24: Wash-in AUC [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome



3.2.2.1.3. Wash-in-Rate [%]

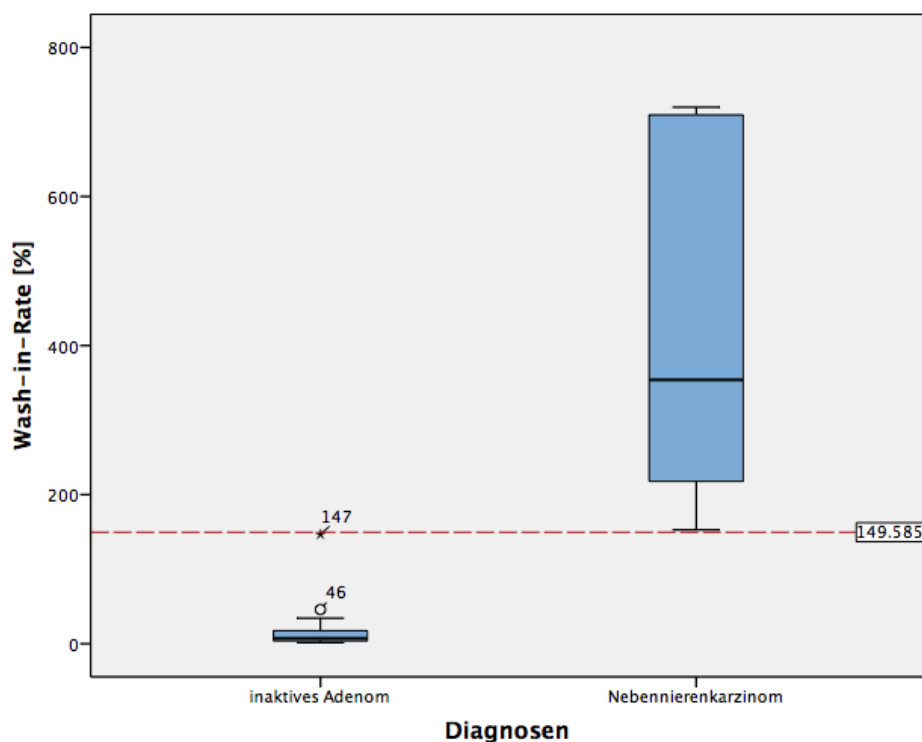
Auch der Kontrastmittelparameter Wash-in-Rate [%] weist ein signifikantes Ergebnis bezüglich der Unterscheidung eines inaktiven Adenoms von einem Phäochromozytom auf (p -Wert $< 0,001$). Bei einem Grenzwert von 200,69% wird mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 72-100%; Spez.: 75-100%) zwischen diesen beiden Diagnosen unterschieden. Daraus ergeben sich ein PPW und NPW von ebenfalls 100% (95% KI PPW: 72-100%; NPW: 75-100%). In der folgenden Abbildung („Wash-in-Rate [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome“) sind erneut die Werte der inaktiven Adenome denen der Phäochromozytome gegenübergestellt. Der größte gemessene Wert der inaktiven Adenome mit 146,56% liegt unterhalb des kleinsten Wertes der Phäochromozytome (254,82%). Der Mittelwert der Phäochromozytome liegt bei 578,36% (Median 463,05%) mit einer SD von 359,05% (Varianz 128914,96%²). Der Mittelwert der inaktiven Adenome beträgt 22,82% (Median 7,14%) mit einer SD von 39,47% (Varianz 1557,81%²). Alle Werte, die sich unterhalb des ermittelten Grenzwertes befinden, sprechen für ein inaktives Adenom. Alle Werte, die sich oberhalb dieses Wertes befinden, sprechen für ein Phäochromozytom. Bei den inaktiven Adenomen gibt es einen Extremwert von 146,56% und eine Ausreißergröße von 45,88%. Bei den Phäochromozytomen liegt ein Extremwert (1485,80%) vor.

Abb. 25: Wash-in-Rate [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome



Die Wash-in-Rate [%] eignet sich ebenfalls zur Differenzierung von inaktiven Adenomen und Nebennierenkarzinomen (p-Wert 0,016). Bei einem Grenzwert von 149,59% wird mit einer 100% Sensitivität und Spezifität (95% KI Sens.: 54-100%; Spez.: 75-100%) ein Nebennierenkarzinom von einem inaktiven Adenom unterschieden. Daraus ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 54-100%; NPW: 75-100%). Ist der gemessene Wert kleiner als 149,59%, so spricht dies für ein inaktives Adenom. Der Mittelwert der Nebennierenkarzinome liegt bei 417,94% (Median 354,01%) mit einer SD von 243,29% (Varianz 59191,94%²). Der Wertebereich der inaktiven Adenome reicht von 1,34% bis 146,56% und derjenige der Nebennierenkarzinome von 152,61% bis 719,76%. Bei den inaktiven Adenomen ist in der Abbildung „Wash-in-Rate [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome“ ein Extremwert (146,56%) und eine Ausreißergröße (45,88%) abgebildet.

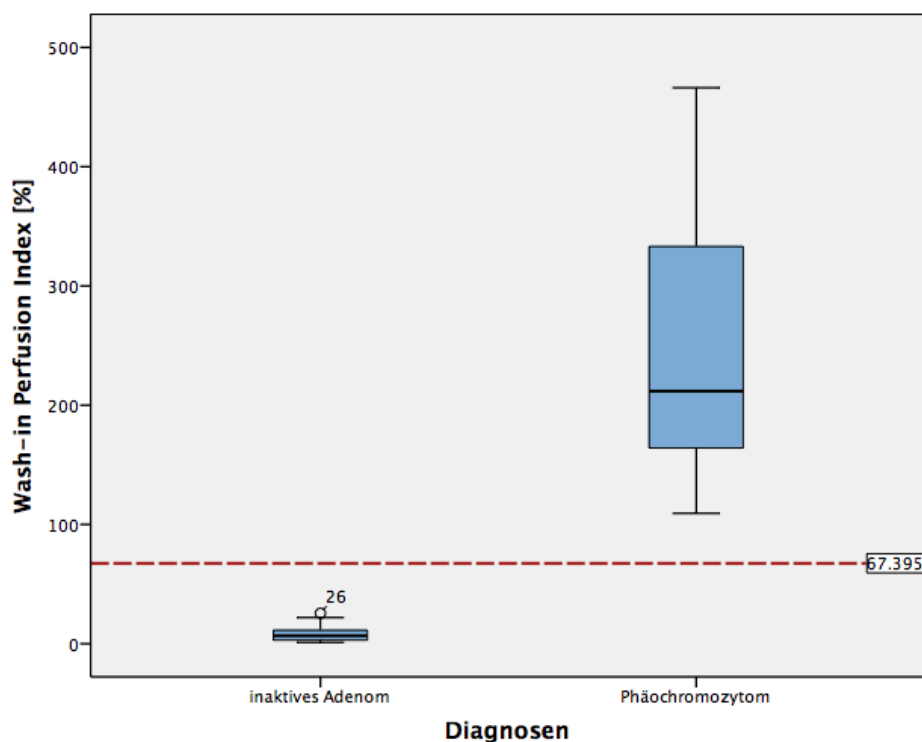
Abb. 26: Wash-in-Rate [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome



3.2.2.1.4. Wash-in Perfusion Index [%]

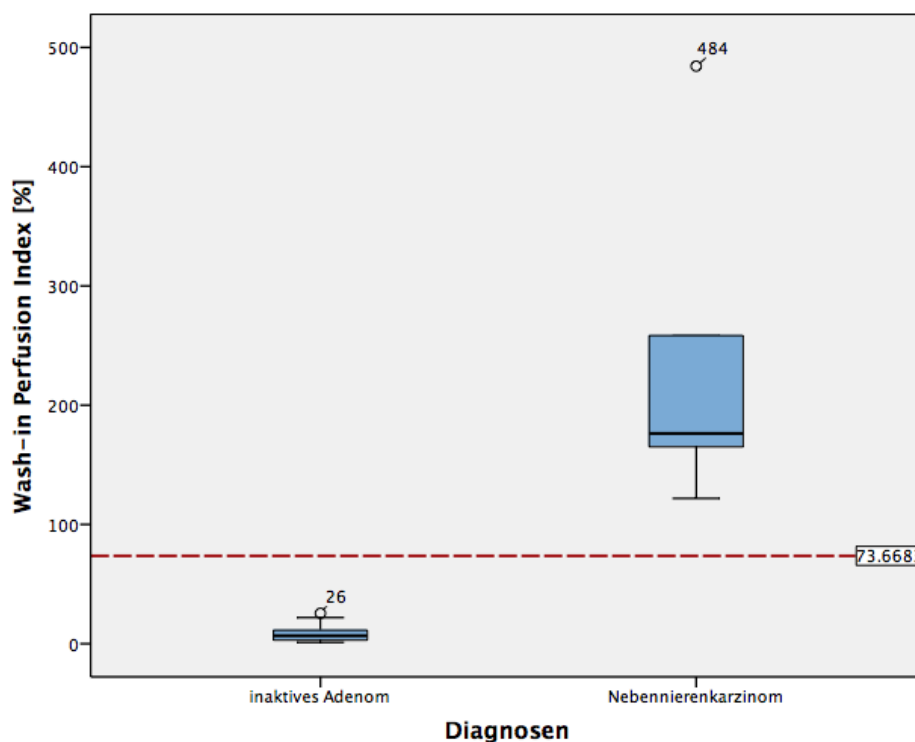
Dieser Kontrastmittelparameter ermöglicht ebenfalls eine signifikante Differenzierung der Phäochromozytome von den inaktiven Adenomen (p-Wert < 0,001). Bei einem ermittelten Grenzwert von 67,40% werden diese beiden Entitäten mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 72-100%; Spez.: 75-100%) differenziert. Liegt der ermittelte Wert über dem genannten Cut-off, spricht dies für ein Phäochromozytom. Ist der Wert geringer (< 67,4%), handelt es sich um ein inaktives Adenom. Somit ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 72-100%; NPW: 75-100%). Der Mittelwert liegt bei den inaktiven Adenomen bei 8,86% (Median 6,71%) mit einer SD von 7,77% (Varianz 60,32%²) und bei den Phäochromozytomen bei 253,24% (Median 211,77%) mit einer SD von 127,69% (Varianz 16305,37%²). Der größte gemessene Wert der inaktiven Adenome liegt bei 25,51% und damit unterhalb des kleinsten Wertes der Phäochromozytome mit 109,28%. Ein gemessener Ausreißerwert von 25,51% ist in der Abbildung „Wash-in Perfusion Index [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome“ bei den inaktiven Adenomen dargestellt.

Abb. 27: Wash-in Perfusion Index [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome



Der Wash-in Perfusion Index [%] lässt sich zudem als Unterscheidungskriterium für inaktive Adenome von Nebennierenkarzinomen verwenden (p-Wert 0,009). Bei einem Grenzwert von 73,67% lässt sich mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 54-100%; Spez.: 75-100%) ein Nebennierenkarzinom von einem inaktiven Adenom abgrenzen. Daraus ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 54-100%; NPW: 75-100%). Abermals gilt, ist der Wert kleiner als 73,67% handelt es sich um ein inaktives Adenom. Der Mittelwert der Nebennierenkarzinome liegt bei 230,36% (Median 176,30%) mit einer SD von 132,12% (Varianz 17456,61%²). Die Wertebereiche dieser beiden Diagnosen überschneiden sich nicht, da die inaktiven Adenome Werte zwischen 1,14% und 25,51% und die Nebennierenkarzinome Werte zwischen 121,83% und 484,32% annehmen (s. Abb. 28: „Wash-in Perfusion Index [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome“).

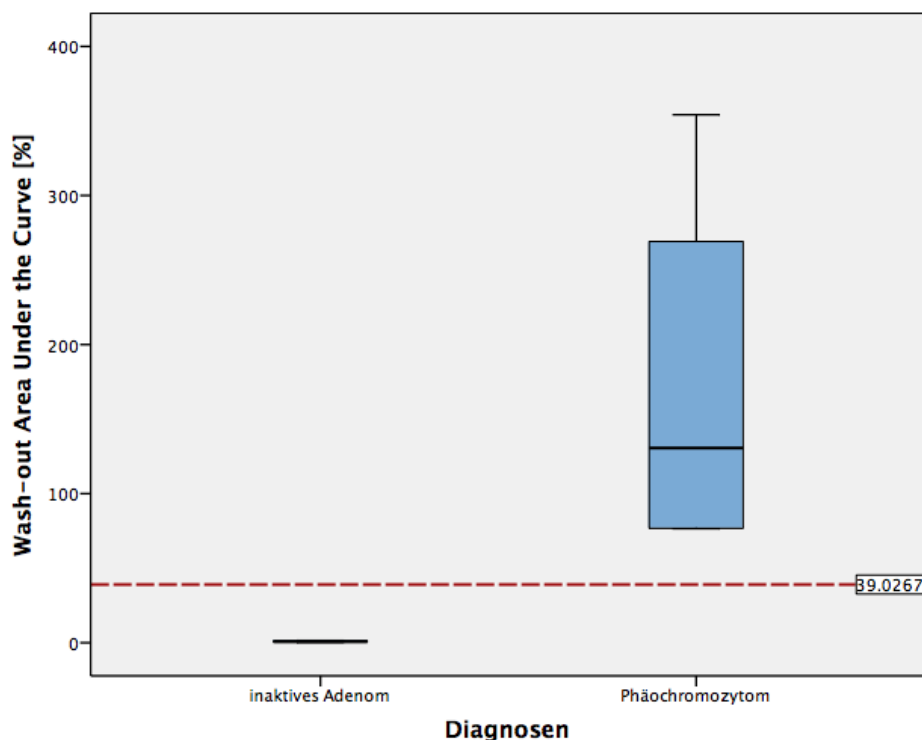
Abb. 28: Wash-in Perfusion Index [%]: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome



3.2.2.1.5. Wash-out AUC [%]

Des Weiteren liegt ein signifikanter Unterschied der inaktiven Adenome und Phäochromozytome bei diesem Kontrastmittelparameter vor (p-Wert 0,041). Der Cut-off Wert befindet sich bei 39,03% und ermöglicht mit einer 100% Sensitivität und Spezifität (95% KI Sens.: 40-100%; Spez.: 48-100%) eine Unterscheidung von diesen. Hieraus ergeben sich ein PPW und NPW von ebenfalls 100% (95% KI PPW: 40-100%; NPW: 48-100%). Ist der gemessene Wert der adrenalen Läsion größer als der Cut-off Wert, so handelt es sich um ein Phäochromozytom. Der größte Wert der inaktiven Adenome von 1,61% überschreitet nicht den kleinsten gemessenen Wert der Phäochromozytome mit 76,44%. Der Mittelwert der inaktiven Adenome liegt bei 0,89% (Median 0,65%) mit einer SD von 0,55% (Varianz $0,31\%^2$), währenddessen der Mittelwert der Phäochromozytome bei 172,94% (Median 130,62%) mit einer SD von 130,97% (Varianz $17152,39\%^2$) liegt.

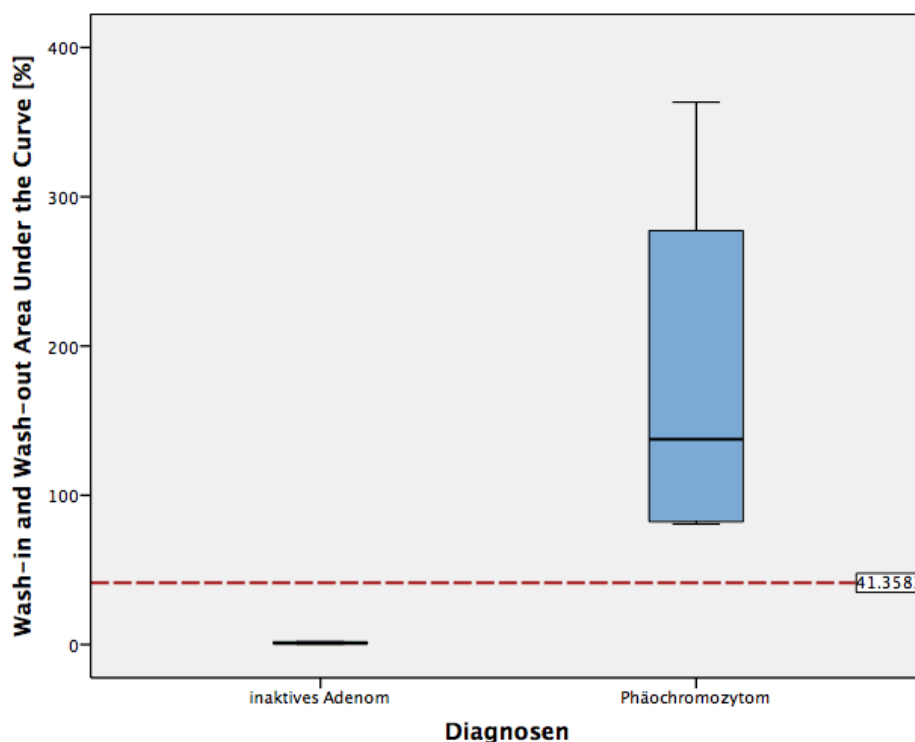
Abb. 29: Wash-out AUC [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome



3.2.2.1.6. Wash-in and Wash-out AUC [%]

Zuletzt zeigt der Kontrastmittelparameter Wash-in and Wash-out AUC [%] einen signifikanten Unterschied bezüglich der Differenzierung inaktiver Adenome von Phäochromozytomen (p-Wert 0,029). Bei einem Grenzwert von 41,36% wird mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 40-100%; Spez.: 48-100%) zwischen diesen beiden Entitäten unterschieden. Daraus ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 40-100%; NPW: 48-100%). Ist der gemessene Wert größer als der Grenzwert, so handelt es sich um ein Phäochromozytom. Der Mittelwert der inaktiven Adenome ist mit 1,09% (Median 0,76%) und einer SD von 0,69% (Varianz $0,48\%^2$) geringer als derjenige der Phäochromozytome mit 179,80% (Median 137,53%) und einer SD von 132,70% (Varianz $17609,38\%^2$). In der Abbildung „Wash-in and Wash-out AUC [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome“ ist bei diesem Kontrastmittelparameter zu sehen, dass der größte gemessene Wert der inaktiven Adenome von 1,90% den kleinsten Wert der Phäochromozytome (80,82%) nicht überschreitet.

Abb. 30: Wash-in and Wash-out AUC [%]: inaktive Adenome & Phäochromozytome



3.2.2.1.7. Keine angepassten Signifikanzen

Für die folgenden Parameter konnte die Nullhypothese, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Entitäten innerhalb des betrachteten Kontrastmittelparameters vorliegt, zwar abgelehnt, im Anschluss aber keine angepassten Signifikanzen ermittelt werden:

- Wash-out-Rate [%]: inaktive Adenome und Phäochromozytome (p-Wert 0,703);
- Wash-out AUC [%]: inaktive Adenome und Nebennierenkarzinome (p-Wert 0,262);
- Wash-in and Wash-out AUC [%]: inaktive Adenome und Nebennierenkarzinome (p-Wert 0,199) und
- Wash-out-Rate [%]: inaktive Adenome und Nebennierenkarzinome (p-Wert 1,00).

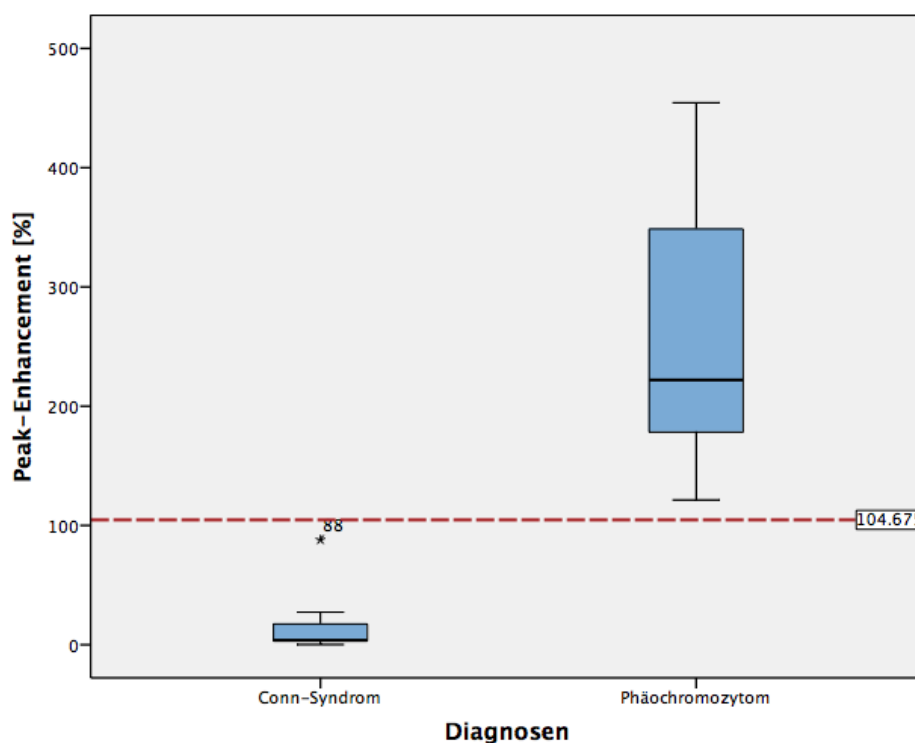
3.2.2.2. Differenzierung von Conn-Syndromen

Die Conn-Syndrome unterscheiden sich statistisch signifikant von den Phäochromozytomen und Nebennierenkarzinomen. Im Folgenden werden jeweils für einen Kontrastmittelparameter zuerst die Entitäten der Conn-Syndrome und Phäochromozytome und im Anschluss die der Conn-Syndrome und Nebennierenkarzinome verglichen.

3.2.2.2.1. Peak-Enhancement [%]

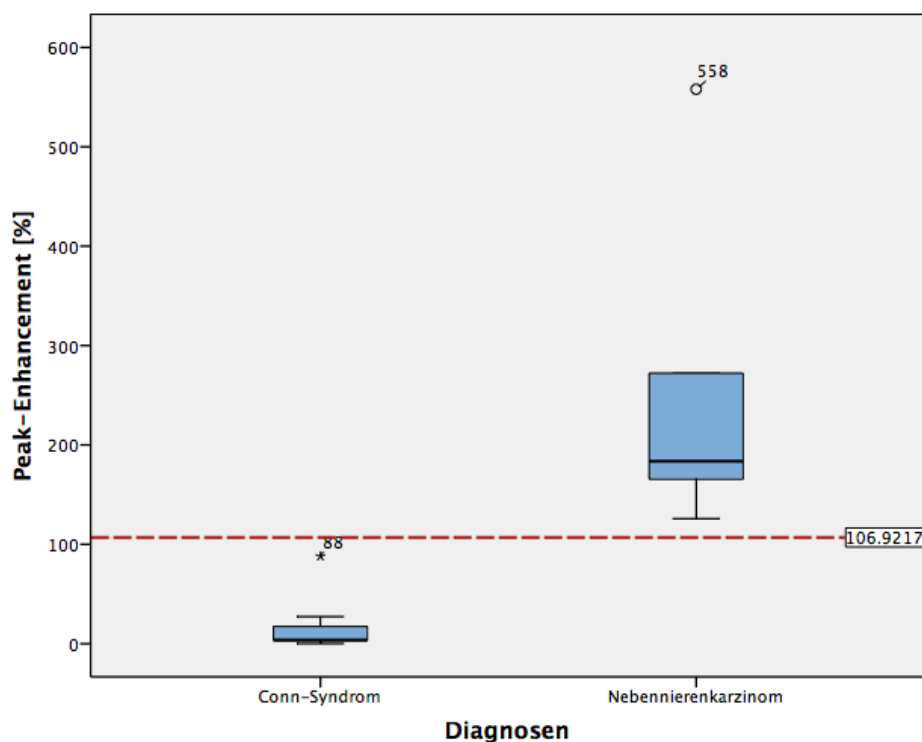
Eine Differenzierung der Conn-Syndrome gegenüber den Phäochromozytomen ist anhand des Parameters Peak-Enhancement [%] möglich (p -Wert $< 0,001$). Bei diesem kontrastmittelgestützten Ultraschallparameter lässt sich ein Cut-off Wert von 104,68% ermitteln, bei dem mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 72-100%; Spez.: 78-100%) ein Conn-Syndrom von einem Phäochromozytom unterschieden wird. Daraus ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 72-100%; NPW: 78-100%). Liegt ein gemessener Wert vor, der oberhalb des Cut-off Wertes liegt, spricht dies für ein Phäochromozytom. Der Mittelwert der Conn-Syndrome liegt bei 13,59% (Median 3,74%) mit einer SD von 22,17% (Varianz $491,46\%^2$). Der Mittelwert der Phäochromozytome ist größer und liegt bei 260,89% (Median 222,0%) mit einer SD von 120,13% (Varianz $14430,43\%^2$). Der größte gemessene Wert der Conn-Syndrome von 87,94% überschreitet den kleinsten Wert der Phäochromozytome von 121,41% nicht. Bei den Conn-Syndromen ist in der Abbildung „Peak-Enhancement [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome“ ein Extremwert (87,94%) zu erkennen. Dabei handelt es sich um ein Conn-Syndrom mit zusätzlicher Cortisolproduktion.

Abb. 31: Peak-Enhancement [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome



Zudem kann das Conn-Syndrom durch den Parameter Peak-Enhancement [%] (p-Wert 0,005) von den Nebennierenkarzinomen differenziert werden. Mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 54-100%; Spez.: 78-100%) lassen sich diese beiden Entitäten bei einer Cut-off Größe von 106,92% unterscheiden. Daraus ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 54-100%; NPW: 78-100%). Ist der Wert $< 106,92\%$, so spricht dies für ein Conn-Syndrom. Der Mittelwert der Nebennierenkarzinome beträgt 248,11% (Median 183,57%) mit einer SD von 159,44% (Varianz $25421,86\%^2$). Der kleinste gemessene Wert der Nebennierenkarzinome liegt bei 125,90% und ist dadurch größer als der höchste Wert der Conn-Syndrome (s. Abb. 32: „Peak-Enhancement [%]: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome“). Bei den Conn-Syndromen ist in der folgenden Graphik ein Extremwert (87,94%) dargestellt. Dabei handelt es sich um ein Conn-Syndrom mit zusätzlich vermehrter Cortisolproduktion. Bei den Nebennierenkarzinomen liegt ein Ausreißer (557,95%) vor. Dabei handelt es sich um ein Nebennierenkarzinom mit Cortisol- und Androgenproduktion.

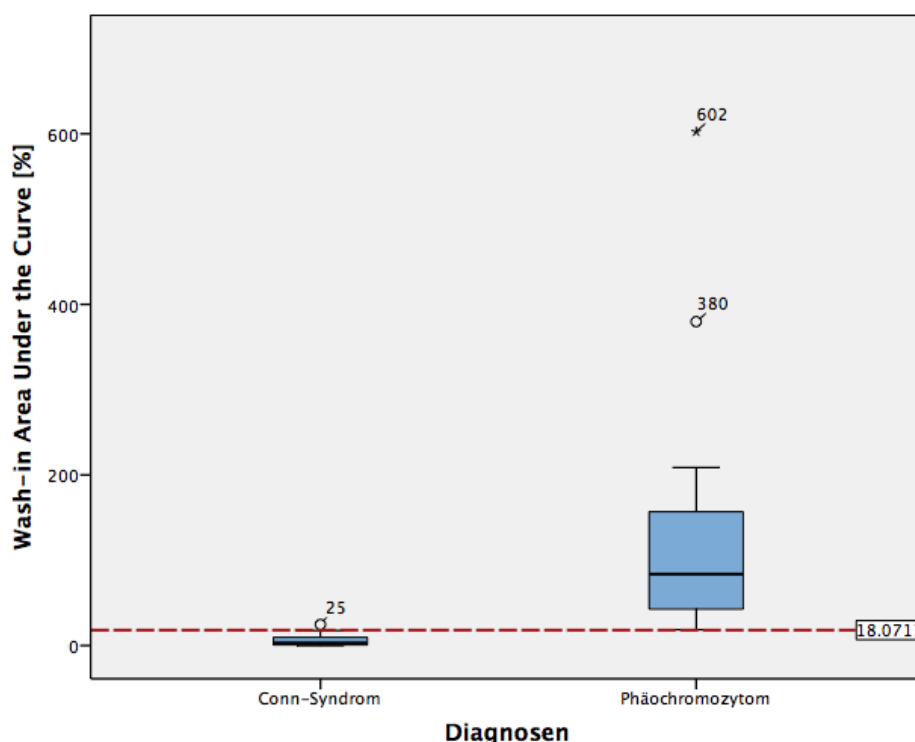
Abb. 32: Peak-Enhancement [%]: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome



3.2.2.2.2. Wash-in AUC [%]

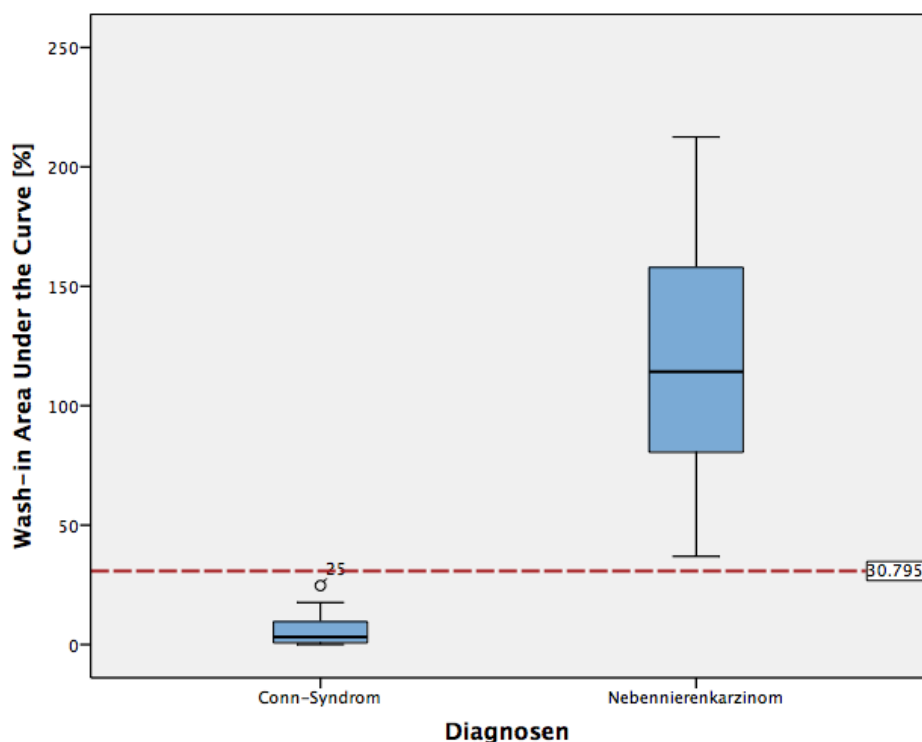
Ebenfalls kann dieser Parameter zur Differenzierung von Conn-Syndromen und Phäochromozytomen herangezogen werden ($p\text{-Wert} < 0,001$). Mit einer Sensitivität von 100% (95% KI 72-100%) und einer Spezifität von 93,33% (95% KI 68-100%) lässt sich das Conn-Syndrom bei einem Cut-off Wert von 18,07% von dem Phäochromozytom unterscheiden. Somit ergeben sich ein PPW von 91,67% (95% KI 62-100%) und ein NPW von 100% (95% KI 77-100%). Liegt der Wert unter diesem Grenzwert, so spricht dies mit größerer Wahrscheinlichkeit für ein Conn-Syndrom als für ein Phäochromozytom. Die Conn-Syndrome haben einen Mittelwert von 6,45% (Median 3,17%) mit einer SD von 7,61% (Varianz 57,86%²). Der Wertebereich der Conn-Syndrome reicht von 0,03% bis 24,67% und liegt damit unterhalb des Wertebereiches der Phäochromozytome (18,53% bis 602,32%). Die Phäochromozytome haben einen Mittelwert von 152,82% (Median 83,72%) mit einer SD von 181,85% (Varianz 33068,92%²). In der Graphik „Wash-in AUC [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome“ ist bei den Conn-Syndromen ein Extremwert (24,67%) und bei den Phäochromozytomen ein Extremwert (602,32%) und ein Ausreißer (379,76%) abgebildet. Bei dem dargestellten Extremwert der Conn-Syndrome handelt es sich um ein Conn-Syndrom mit zusätzlich vermehrter Cortisolproduktion.

Abb. 33: Wash-in AUC [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome



Die Wash-in AUC [%] kann zudem als Unterscheidungskriterium von Conn-Syndromen und Nebennierenkarzinomen verwendet werden (p-Wert 0,002). Eine Differenzierung dieser beiden Diagnosen ist mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 54-100%; Spez.: 78-100%) bei einem Cut-off Wert von 30,80% möglich. Somit ergeben sich ein PPW und NPW von ebenfalls 100% (95% KI PPW: 54-100%; NPW: 78-100%). Ist der gemessene Wert größer als 30,80%, so handelt es sich um ein Nebennierenkarzinom. Die Nebennierenkarzinome haben einen Mittelwert von 119,39% (Median 114,24%) mit einer SD von 62,58% (Varianz 3916,74%²). In der Abbildung „Wash-in AUC [%]: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome“ ist ein Ausreißer (24,67%) bei den Conn-Syndromen zu erkennen. Dabei handelt es sich um ein Conn-Syndrom mit gesteigerter Cortisolproduktion.

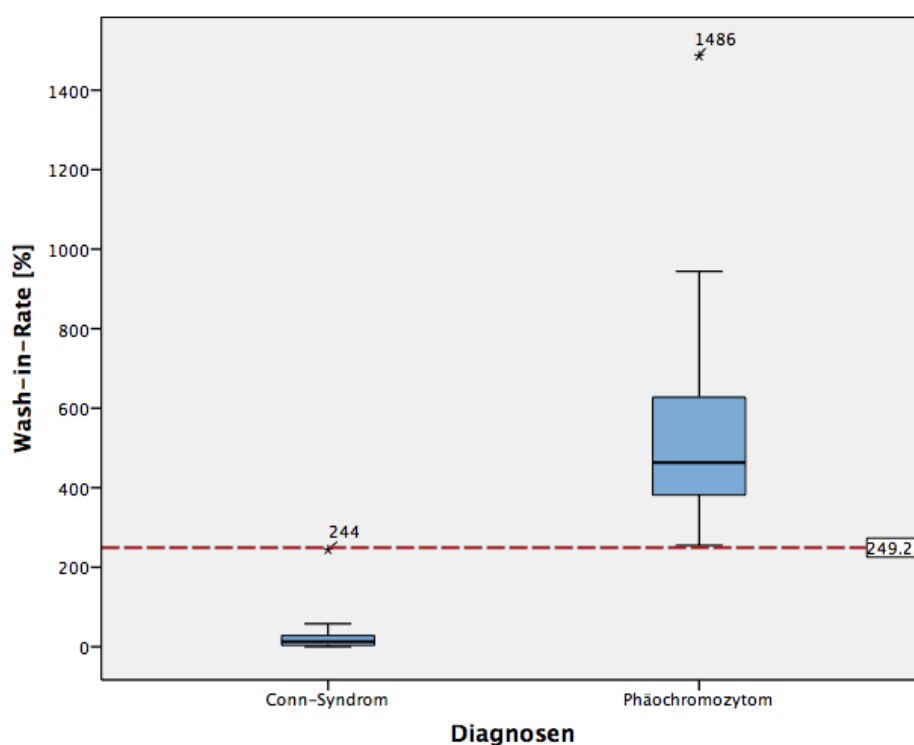
Abb. 34: Wash-in AUC [%]: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome



3.2.2.2.3. Wash-in-Rate [%]

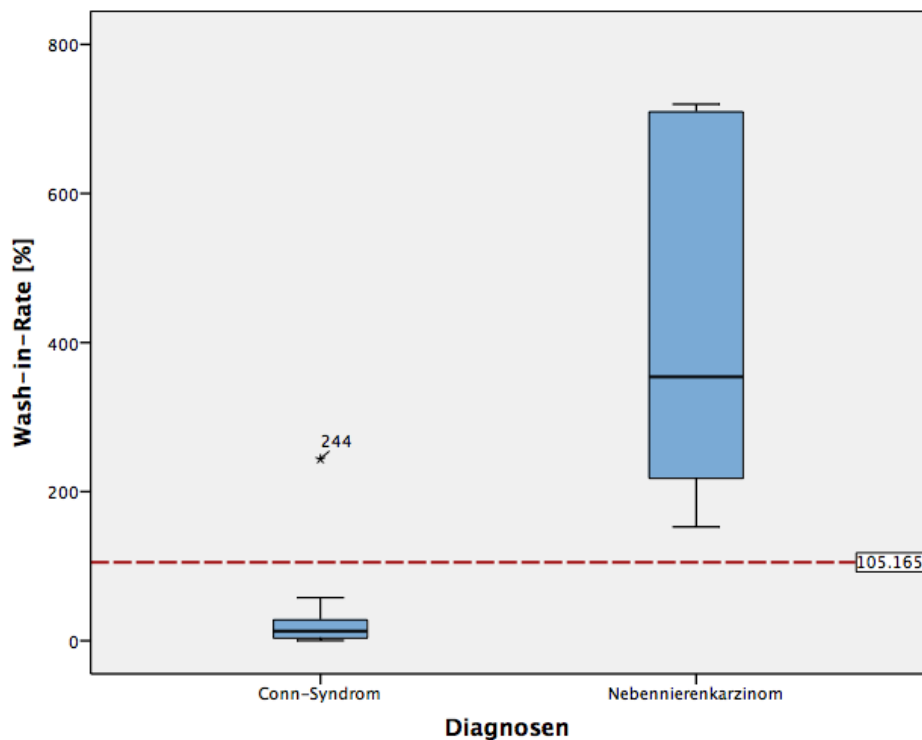
Zudem erwies sich die Wash-in-Rate [%] als statistisch signifikant ($p\text{-Wert} < 0,001$). Bei einer Cut-off Größe von 249,23% wird mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 72-100%; Spez.: 78-100%) das Conn-Syndrom von dem Phäochromozytom unterschieden. Daraus ergeben sich ein NPW und PPW von 100% (95% KI PPW: 72-100%; NPW: 78-100%). Befindet sich der gemessene Wert unterhalb des Grenzwertes, so spricht dies für ein Conn-Syndrom. Der Mittelwert der Conn-Syndrome liegt bei 31,95% (Median 12,85%) mit einer SD von 60,97% (Varianz 3717,43%²). Der Mittelwert der Phäochromozytome liegt bei 578,36% (Median 463,05%) mit einer SD von 359,05% (Varianz 128914,96%²). Der größte gemessene Wert der Conn-Syndrome von 243,64% liegt unterhalb des kleinsten Wertes der Phäochromozytome mit 254,82%. In der folgenden Abbildung „Wash-in-Rate [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome“ ist der Extremwert der Conn-Syndrome (243,64%) einem Conn-Syndrom mit vermehrter Cortisolproduktion zuzuordnen. Bei den Phäochromozytomen liegt ein Extremwert vor (1485,80%).

Abb. 35: Wash-in-Rate [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome



Ebenfalls kann dieser Kontrastmittelparameter Aufschluss darüber geben, ob es sich um ein Conn-Syndrom oder ein Nebennierenkarzinom handelt (p-Wert 0,02). Mit einem Cut-off Wert von 105,17% wird mit einer Sensitivität von 100% (95% KI 54-100%) und einer Spezifität von 93,33% (95% KI 68-100%) das Conn-Syndrom von einem Nebennierenkarzinom und damit einer malignen Raumforderung unterschieden. Daraus ergeben sich ein PPW von 85,71% (95% KI 42-100%) und ein NPW von 100% (95% KI 77-100%). Befindet sich der gemessene Wert unterhalb des Grenzwertes, so spricht dies abermals für ein Conn-Syndrom. Der Mittelwert der Nebennierenkarzinome liegt bei 417,94% (Median 354,01%) mit einer SD von 243,29% (Varianz 59191,94%²). Der kleinste gemessene Wert der Nebennierenkarzinome liegt bei 152,61% und ist damit niedriger als der Extremwert der Conn-Syndrome (243,64%). Dabei handelt es sich um ein Conn-Syndrom mit einer zusätzlichen Cortisolproduktion.

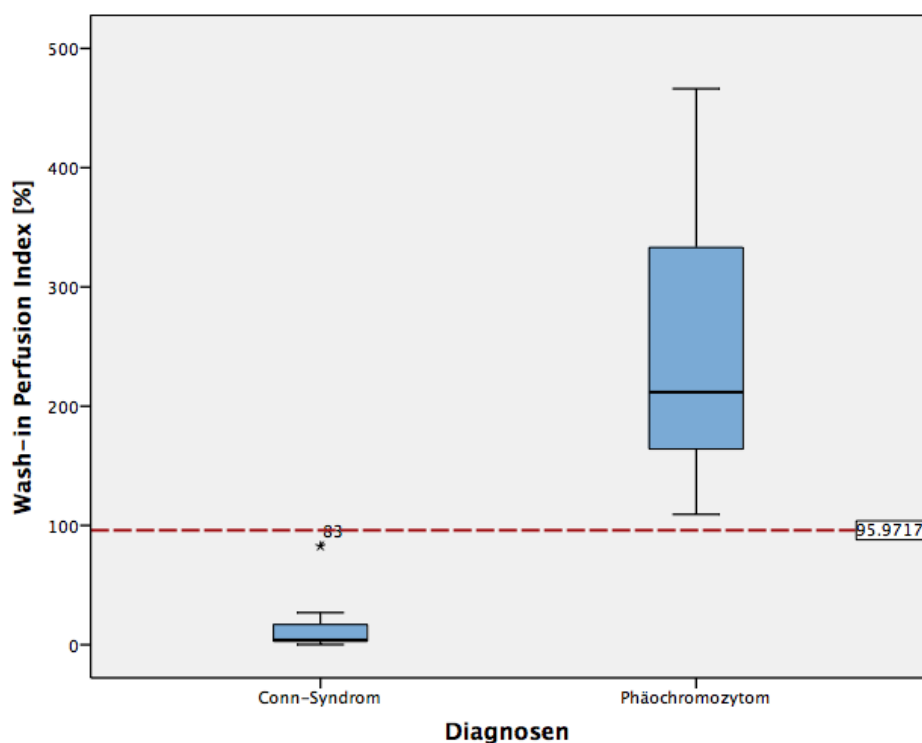
Abb. 36: Wash-in-Rate [%]: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome



3.2.2.2.4. Wash-in Perfusion Index [%]

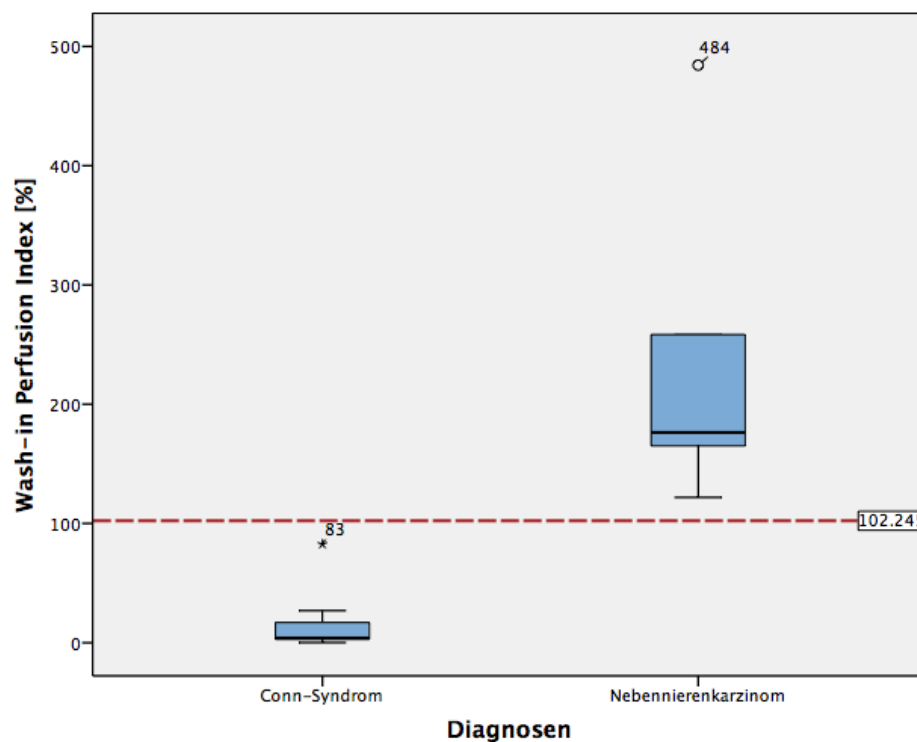
Auch der Wash-in Perfusion Index [%] wird als Unterscheidungskriterium eines Conn-Syndroms von einem Phäochromozytom herangezogen (p-Wert < 0,001). Der Cut-off Wert, bei dem Conn-Syndrome von Phäochromozytomen differenziert werden können, liegt bei 95,97% und ermöglicht mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (95% KI Sens.: 72-100%; Spez.: 78-100%) eine Differenzierung dieser beiden Diagnosen. Daraus ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 72-100%; NPW: 78-100%). Ist der gemessene Wert größer als der Grenzwert, so handelt es sich um ein Phäochromozytom. Der Mittelwert der Conn-Syndrome liegt bei 13,07% (Median 3,98%) mit einer SD von 20,88% (Varianz 536,14%²). Der Mittelwert der Phäochromozytome liegt bei 253,24% (Median 211,77%) mit einer SD von 127,69% (Varianz 16305,37%²). Der größte gemessene Wert der Conn-Syndrome von 82,66% überschreitet den kleinsten Wert der Phäochromozytome von 109,28% nicht. Bei den Conn-Syndromen ist ein Extremwert (82,66%) in der Abbildung „Wash-in Perfusion Index [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome“ dargestellt. Dabei handelt es sich um ein Conn-Syndrom mit einer zusätzlichen gesteigerten Cortisolproduktion.

Abb. 37: Wash-in Perfusion Index [%]: Conn-Syndrome & Phäochromozytome



Durch den Wash-in Perfusion Index [%] lassen sich auch Conn-Syndrome von Nebennierenkarzinomen differenzieren (p-Wert 0,005). Bei einem Cut-off Wert von 102,25% wird ein Nebennierenkarzinom von einem Conn-Syndrom mit einer 100% Sensitivität und Spezifität (95% KI Sens.: 54-100%; Spez.: 78-100%) unterschieden. Daraus ergeben sich ein PPW und NPW von 100% (95% KI PPW: 54-100%; NPW: 78-100%). Befindet sich der ermittelte Wert einer Raumforderung oberhalb dieses Grenzwertes, so spricht die Diagnose für ein Nebennierenkarzinom. Der Mittelwert der Nebennierenkarzinome liegt bei 230,36% (Median 176,30%) mit einer SD von 132,12% (Varianz 17456,61%²). Der kleinste gemessene Wert der Nebennierenkarzinome (121,83%) liegt höher als der Extremwert der Conn-Syndrome (82,66%). Dabei handelt es sich um ein Conn-Syndrom mit gesteigerter Cortisolproduktion. Bei dem Nebennierenkarzinom handelt es sich bei dem dargestellten Ausreißer (484,32%) um ein Nebennierenkarzinom mit Cortisol- und Androgensynthese.

Abb. 38: Wash-in Perfusion Index [%]: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome



3.2.2.2.5. Keine angepassten Signifikanzen

Für die folgenden Parameter konnte die Nullhypothese zwar abgelehnt, im Anschluss aber keine angepassten Signifikanzen ermittelt werden:

- Wash-out AUC [%]: Conn-Syndrome und Phäochromozytome (p-Wert 0,073);
- Wash-in and Wash-out AUC [%]: Conn-Syndrome und Phäochromozytome (p-Wert 0,093);
- Wash-out-Rate [%]: Conn-Syndrome und Phäochromozytome (p-Wert 0,127);
- Wash-out AUC [%]: Conn-Syndrome und Nebennierenkarzinome (p-Wert 0,478);
- Wash-in and Wash-out AUC [%]: Conn-Syndrome und Nebennierenkarzinome (p-Wert 0,578) und
- Wash-out-Rate [%]: Conn-Syndrome und Nebennierenkarzinome (p-Wert 0,539).

3.3. Vergleich der Referenzmethode Histologie mit CT, MRT und CEUS

Unter Heranziehung der Histologie als Referenzmethode wurden die Diagnosen der CT- und MRT-Untersuchungen sowie die Ergebnisse der kontrastmittelgestützten Ultraschalldiagnostik verglichen. Bei 28 von 52 Patienten mit einer Nebennierenraumforderung wurde eine Adrenalektomie durchgeführt. Die histopathologische Aufarbeitung ergab die Diagnosen: 14 Adenome (zehn Conn-Syndrome, vier Cushing-Syndrome), zehn Phäochromozytome, drei Nebennierenkarzinome und ein Liposarkom. Alle 28 Patienten erhielten eine kontrastmittelgestützte Sonographie, 13 Patienten erhielten eine MRT-Untersuchung und bei 17 Patienten wurde eine CT-Untersuchung durchgeführt. In den folgenden Abbildungen sind nur die Ergebnisse von Patienten dargestellt, die eine Adrenalektomie erhalten haben und bei denen das histologische Ergebnis vorlag (n=28). Die Histologie als Referenzmethode stellte bei allen Patienten die zutreffende Diagnose.

In den Abbildungen „Treffer Sicherheit der Bildgebungen“ ist die Anzahl der korrekt und inkorrekt gestellten Diagnosen der Bildgebungen der Referenzmethode Histologie gegenübergestellt. Gewertet wurde die Beurteilung einer Raumforderung hinsichtlich ihrer Dignität. Bei der kontrastmittelgestützten Sonographie sind die Ergebnisse retrospektiv, nach den ermittelten Cut-off Werten, dargestellt.

Die MRT-Untersuchung diagnostizierte bei 12 Patienten eine kongruente (92,3%) und bei einem Patienten eine falsche (7,7%) Diagnose bezüglich der Dignität verglichen mit der Histologie. Die computertomographische Untersuchung diagnostizierte 15 Dignitäten (88,2%)

kongruent zur Referenzmethode Histologie und zwei falsche Dignitäten (11,8%). Die richtige oder falsche Diagnosestellung bei der quantitativen Kontrastmittelsonographie variierte je nach beobachtetem Kontrastmittelparameter.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung bei adrenaletomierten Patienten mit den Ergebnissen der kontrastmittelgestützten Ultraschalldiagnostik nach der Auswertung mit der Quantifizierungssoftware VueBox[®] verglichen. Die in rot dargestellten Markierungslinien stellen den für einen Kontrastmittelparameter ermittelten Cut-off Wert dar, der maligne von benignen Nebennierenraumforderungen differenziert. Angenommen wird, dass zu den benignen adrenalen Läsionen inaktive Adenome, Conn- und Cushing-Syndrome und zu den malignen adrenalen Läsionen Phäochromozytome, Nebennierenkarzinome, Nebennierenmetastasen und Liposarkome gehören.

3.3.1. Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter PE [%]

In der Abbildung „Peak-Enhancement [%]“ ist der Kontrastmittelparameter Peak-Enhancement [%] aufgeführt. Sowohl die ermittelten Werte für Conn- als auch Cushing-Syndrome liegen unterhalb des errechneten Cut-off Wertes (109,04%) und sprechen somit für eine benigne Raumforderung. Diese wurden auch anhand der Histologie als benigne Adenome klassifiziert. Alle histopathologisch untersuchten malignen Raumforderungen weisen einen Peak-Enhancement-Parameter [%] auf, der den ermittelten Cut-off Wert übersteigt. Diese adrenalen Läsionen sind somit auch anhand der CEUS-Diagnostik als maligne zu klassifizieren. Somit ist bei allen adrenaletomierten Patienten das Ergebnis der quantitativen CEUS-Diagnostik kongruent zur Dignitätsbeurteilung der Histologie (100%) (s. Abb. 40: „Treffericherheit der Bildgebungen mit CEUS-PE-Parameter [%]“).

Abb. 39: Peak-Enhancement [%]

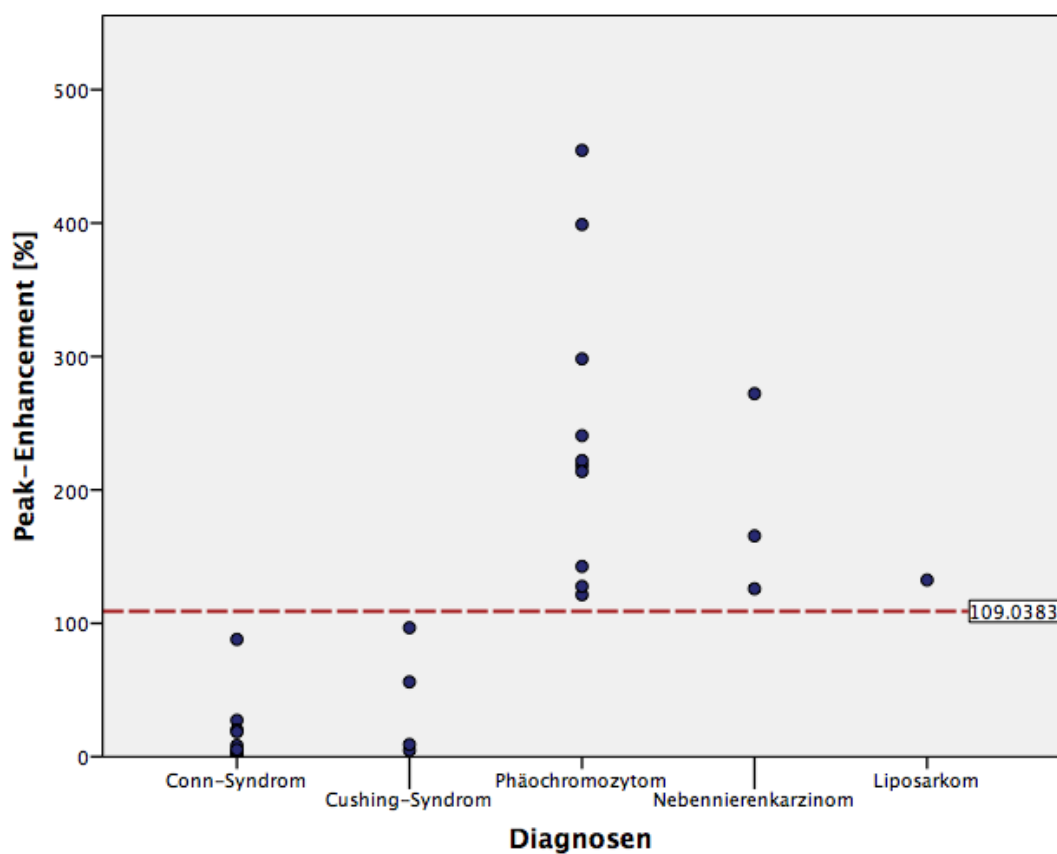
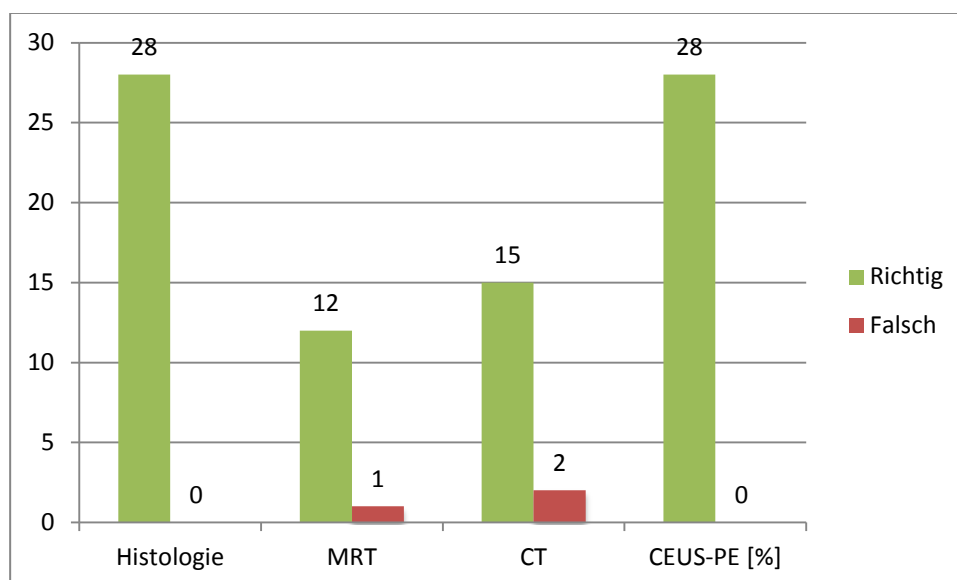


Abb. 40: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-PE-Parameter [%]



3.3.2. Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WiAUC [%]

Die nächste Abbildung zeigt den Kontrastmittelparameter Wash-in-AUC [%]. Bei den Patienten mit Conn-Syndromen sind die Raumforderungen anhand ihrer gemessenen Werte sicher als benigne einzustufen. Bei den Patienten mit der Diagnose Cushing-Syndrom gibt es zwei Patienten, bei denen die Messungen innerhalb der Nebennierenraumforderungen (49,42%; 137,81%) den ermittelten Grenzwert übersteigen. Diese werden somit anhand des Parameters Wash-in AUC [%] fälschlicherweise als maligne klassifiziert. Bei den Phäochromozytomen liegt eine adrenale Läsion vor, deren Wert (18,53%) unterhalb des ermittelten Cut-off Wertes zu finden ist. Diese Raumforderung wird anhand dieses Kontrastmittelparameters fälschlicherweise als benigne charakterisiert. Bei den übrigen Patienten stimmen die Klassifizierungen in eine benigne oder maligne Dignität mit den histologischen Untersuchungen überein (89,3%). Insgesamt ordnet die CEUS-Diagnostik mit diesem Parameter drei Raumforderungen den falschen Dignitäten zu (10,7%) (s. Abb. 42: „Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiAUC-Parameter [%]“).

Abb. 41: Wash-in AUC [%]

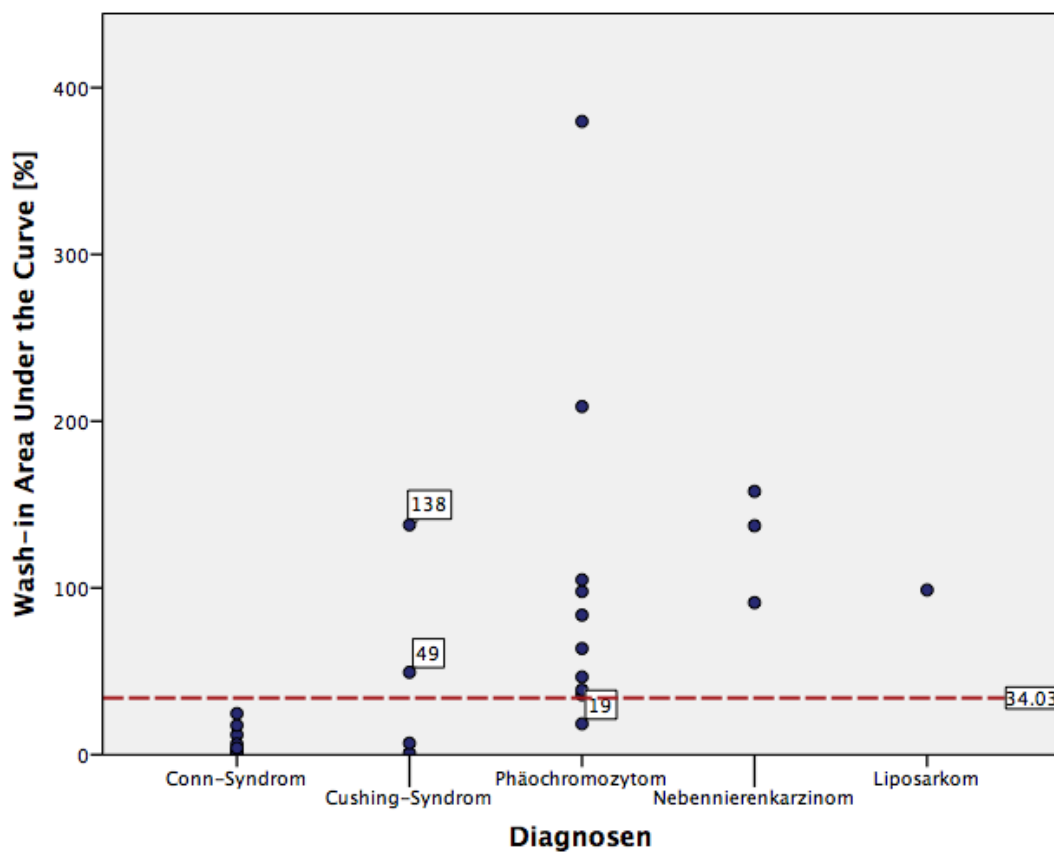
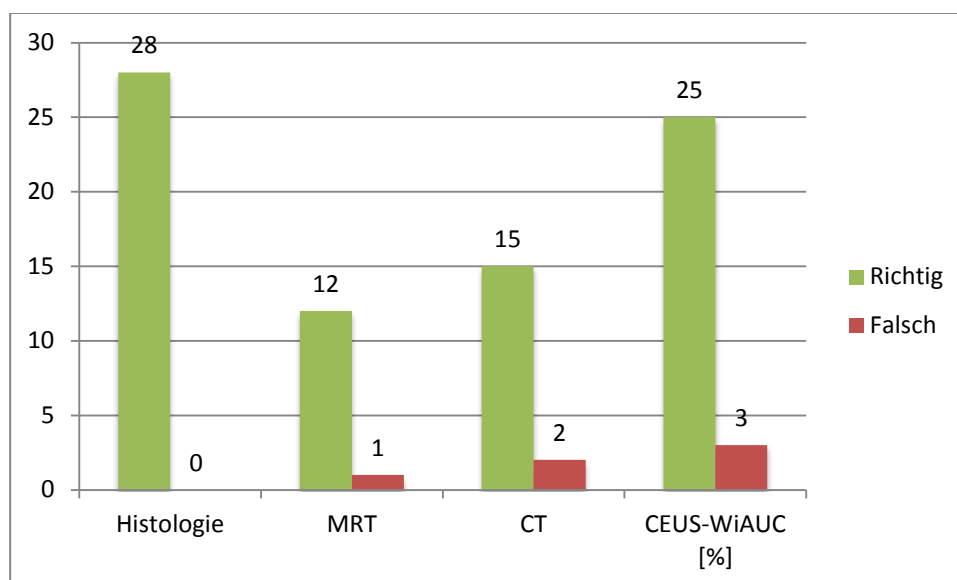


Abb. 42: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiAUC-Parameter [%]



3.3.3. Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WiR [%]

In der folgenden Abbildung ist der Kontrastmittelparameter Wash-in-Rate [%] dargestellt. Es gibt einen Patienten mit Conn-Syndrom bei dem der gemessene Wert der adrenalen Raumforderung (ca. 244%) den ermittelten Grenzwert übersteigt. Somit wird diese Raumforderung fälschlicherweise als maligne klassifiziert (3,6%). Jedoch ist es bei allen anderen Conn- und Cushing-Entitäten sowie bei den anderen nicht-adenomatösen Raumforderungen möglich, mit Hilfe der kontrastmittelgestützten Sonographie und hier speziell dem Wash-in-Rate Parameter [%], ein kongruentes Ergebnis zur histologischen Diagnose zu erzielen (96,4%) (s. Abb. 44: „Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiR-Parameter [%]“).

Abb. 43: Wash-in-Rate [%]

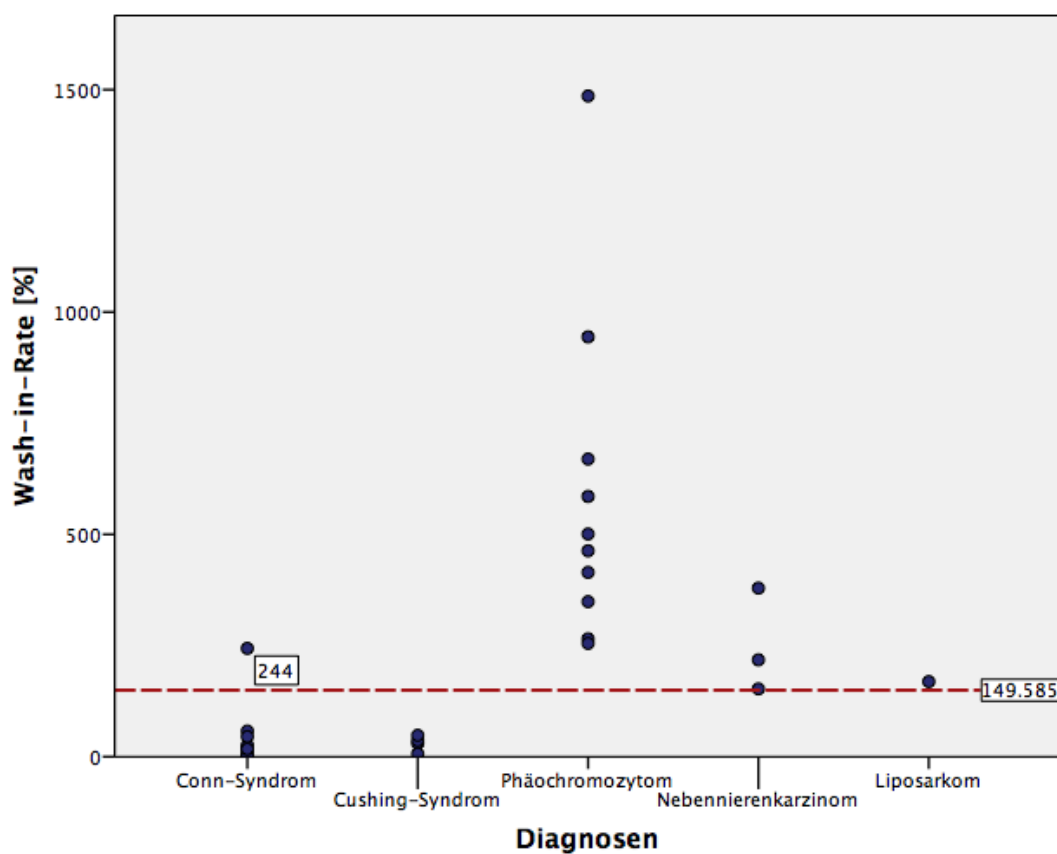
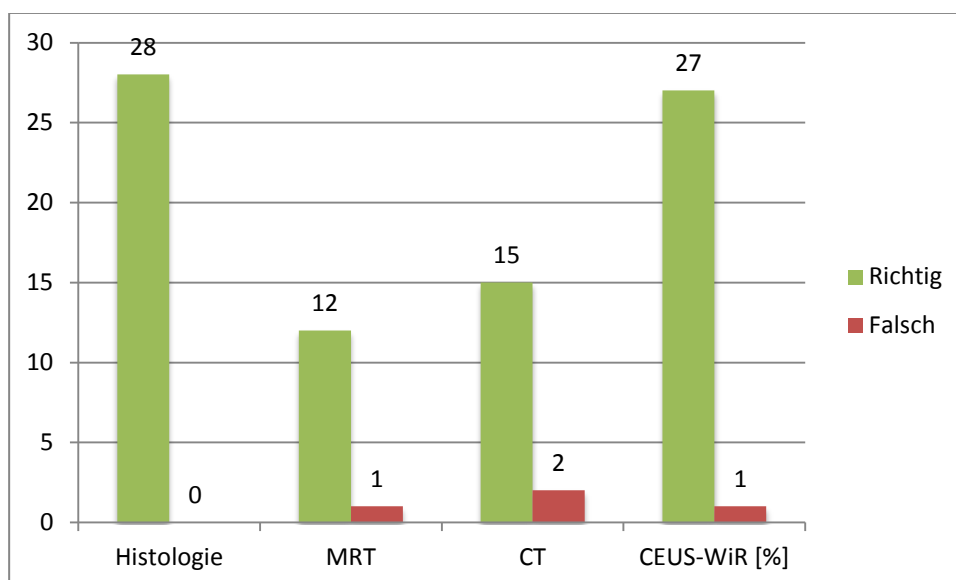


Abb. 44: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiR-Parameter [%]



3.3.4. Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WiPI [%]

In dieser Abbildung ist der Kontrastmittelparameter Wash-in Perfusion Index [%] dargestellt. Sowohl die gemessenen Werte von Conn-, als auch von Cushing-Syndromen liegen unterhalb des ermittelten Cut-off Wertes (99,68%) und entsprechen somit einer benignen adrenalen Raumforderung. Diese wurden auch histopathologisch als benigne Läsionen klassifiziert. Die gemessenen Werte von Phäochromozytomen, Nebennierenkarzinomen und dem Liposarkom befinden sich oberhalb des Cut-off Wertes und sind somit mit einer malignen Dignität vereinbar. Alle Ergebnisse der CEUS-Diagnostik sind somit kongruent zu der Dignitätsbeurteilung der Histologie (100%) (s. Abb. 46: „Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiPI-Parameter [%]“).

Abb. 45: Wash-in Perfusion Index [%]

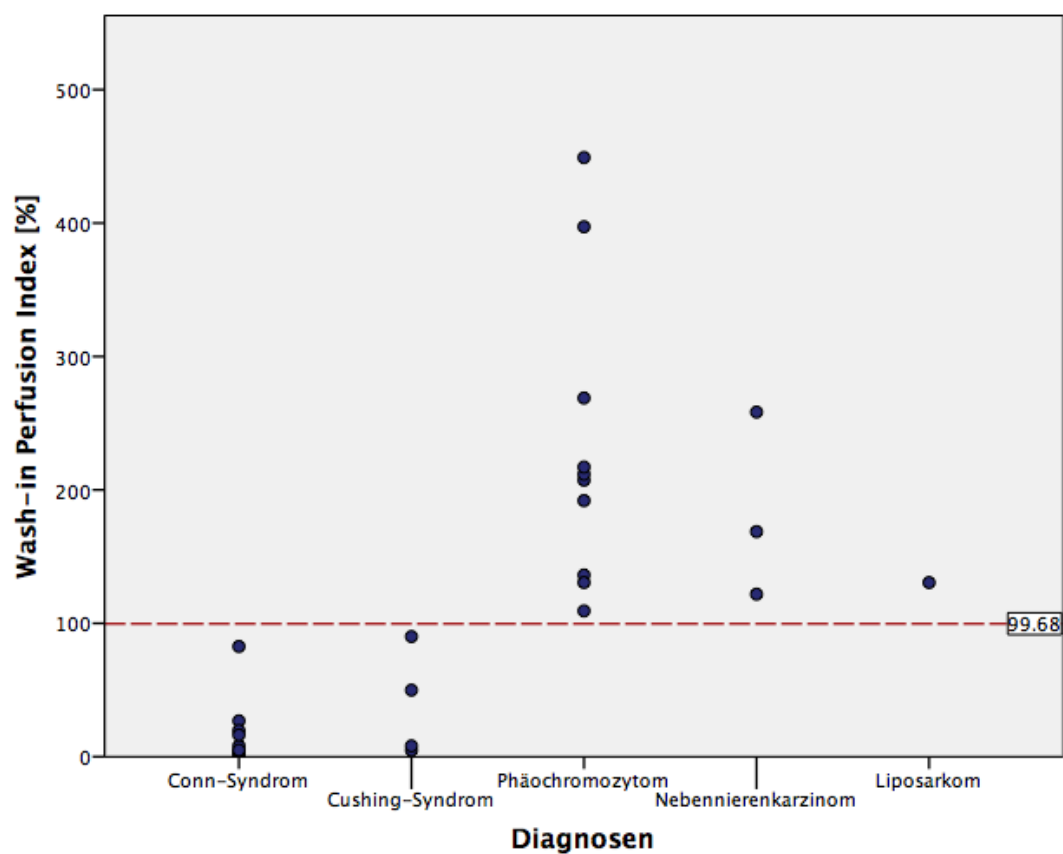
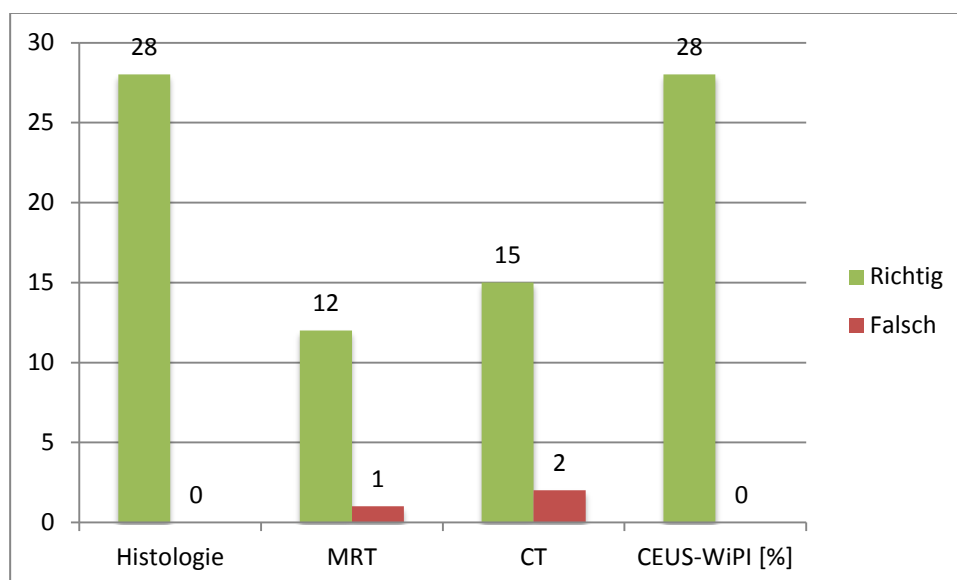


Abb. 46: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiPI-Parameter [%]



3.3.5. Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WoAUC [%]

In der folgenden Abbildung ist der Kontrastmittelparameter Wash-out AUC [%] aufgeführt. Für alle Cushing-Syndrome (n=4) sowie für fünf Conn-Syndrome und sechs Phäochromozytome konnten keine Angaben bezüglich dieses Kontrastmittelparameters gemacht werden, da für diese Raumforderungen keine Werte ermittelt werden konnten. Alle fünf vorliegenden Conn-Syndrome können anhand ihres gemessenen Wertes kongruent zur Histologie als benigne eingestuft werden. Das Liposarkom, die vier Phäochromozytome sowie die drei Nebennierenkarzinome sind ihren Werten entsprechend als maligne einzustufen. Somit ist bei allen vorhandenen Kontrastmittelparameterwerten das Ergebnis kongruent zur Dignitätsbeurteilung der Histologie (100%) (s. Abb. 48: „Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WoAUC-Parameter [%]“).

Abb. 47: Wash-out AUC [%]

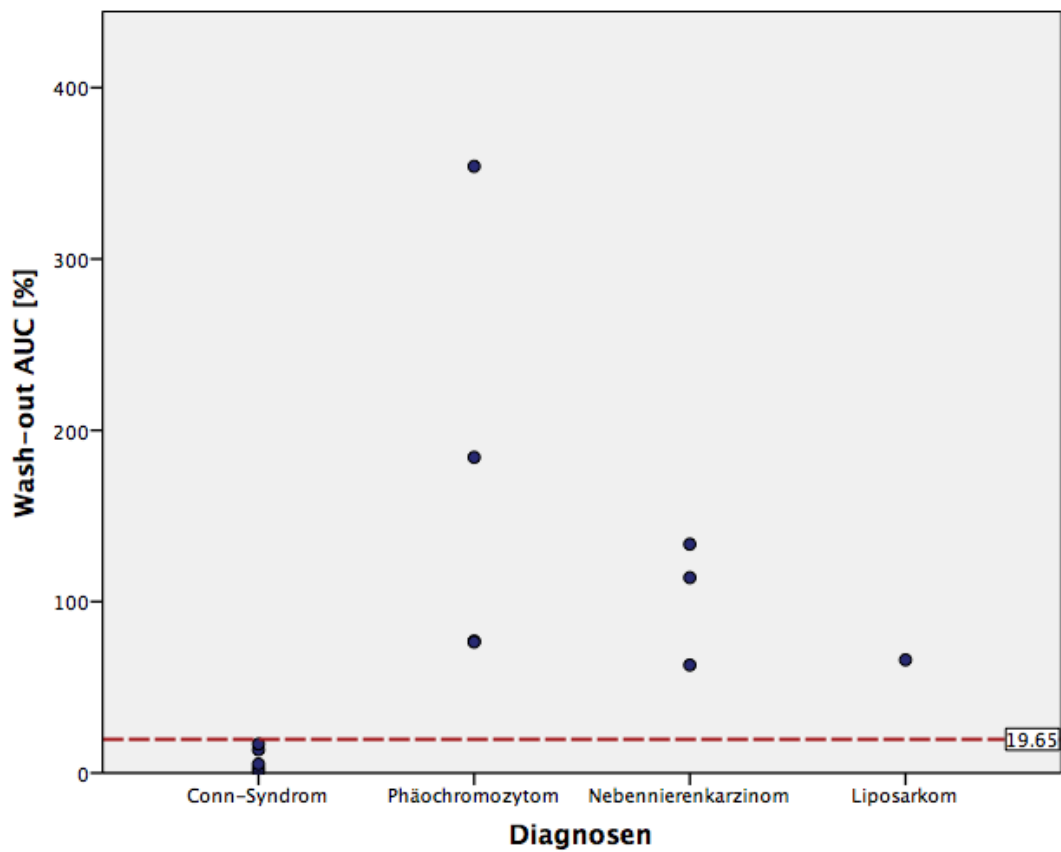
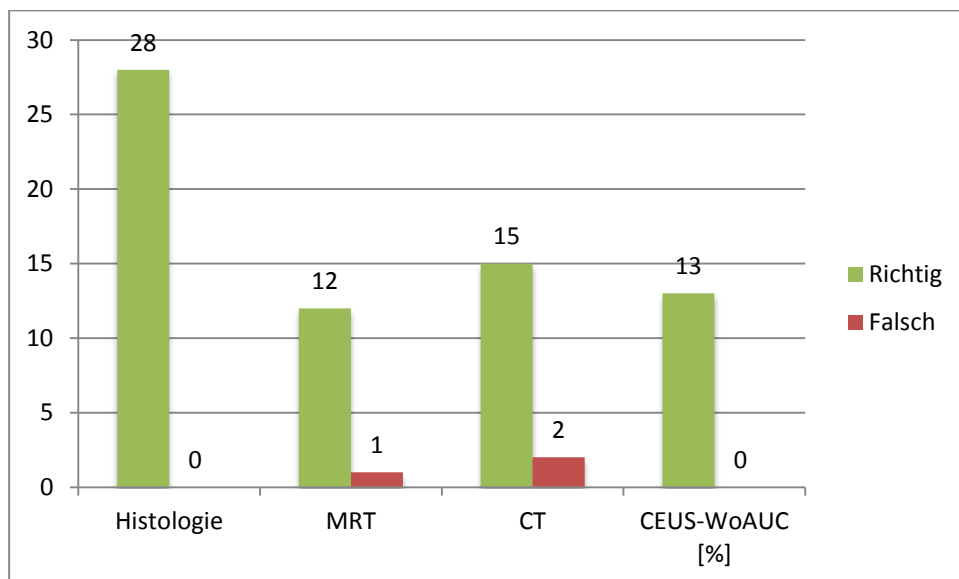


Abb. 48: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WoAUC-Parameter [%]



3.3.6. Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WiWoAUC [%]

In dieser Abbildung ist der Kontrastmittelparameter Wash-in and Wash-out AUC [%] dargestellt. Für alle Cushing-Syndrome (n=4), fünf Conn-Syndrome und sechs Phäochromozytome konnten bei diesem Kontrastmittelparameter keine Werte gemessen werden. Alle gemessenen Werte der Conn-Syndrome liegen unterhalb des ermittelten Cut-off Wertes (22,41%) und entsprechen somit einer benignen Nebennierenraumforderung. Dieses Ergebnis ist somit kongruent zur benignen Dignitätsbeurteilung der Histologie. Mithilfe der gemessenen Werte von Phäochromozytomen, Nebennierenkarzinomen und dem Liposarkom sind diese als maligne Läsionen zu klassifizieren und entsprechen damit auch den Befunden der histopathologischen Untersuchungen. Somit sind alle Ergebnisse der quantitativen Sonographie mittels diesem Kontrastmittelparameter kongruent zur Histologie (100%) (s. Abb. 50: „Treffsicherheiten der Bildgebungen mit CEUS-WiWoAUC-Parameter [%]“).

Abb. 49: Wash-in and Wash-out AUC [%]

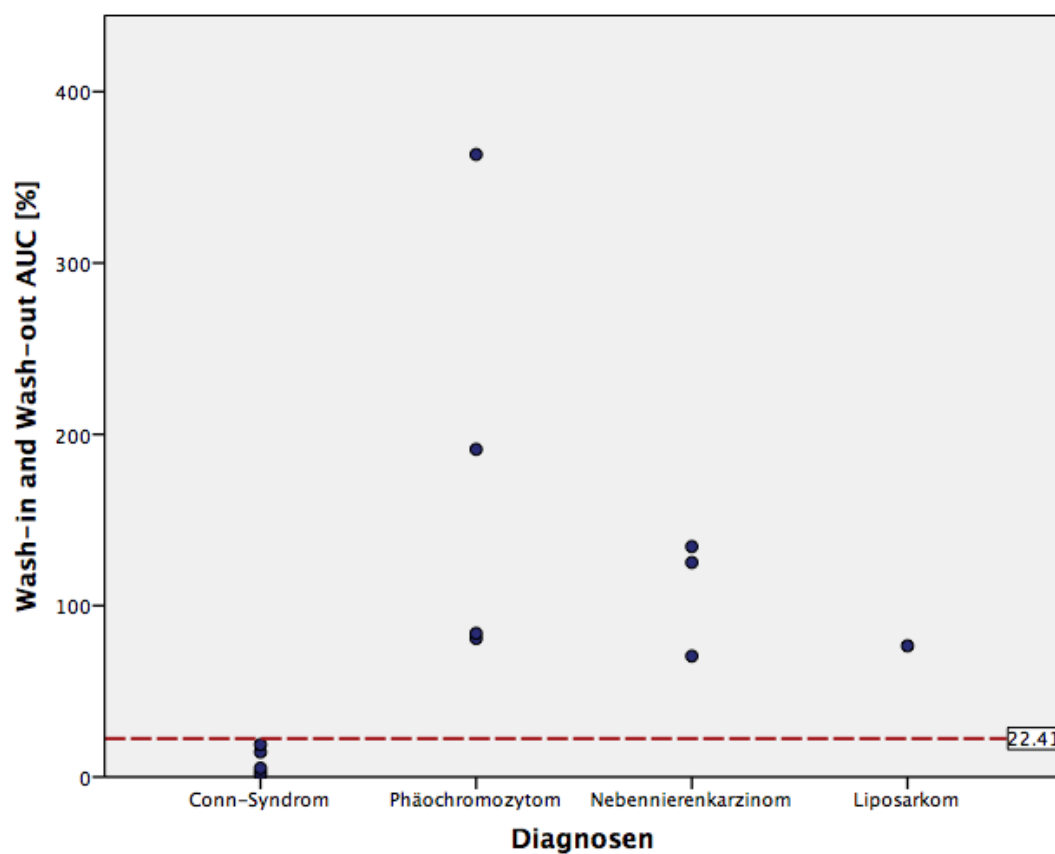
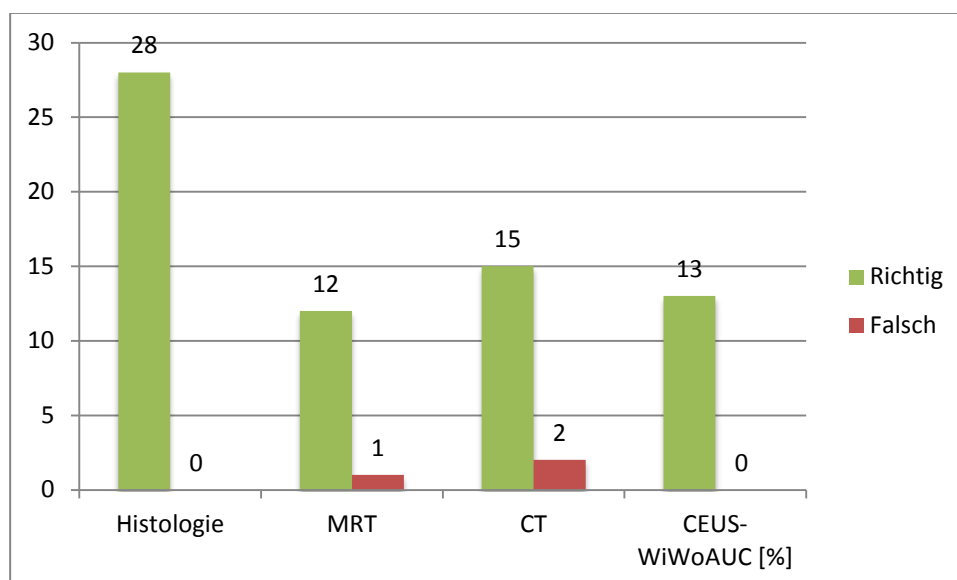


Abb. 50: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WiWoAUC-Parameter [%]



3.3.7. Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter WoR [%]

In der folgenden Abbildung ist der Kontrastmittelparameter Wash-out-Rate [%] dargestellt. Für die Cushing-Syndrome (n=4), fünf Conn-Syndrome und sechs Phäochromozytome konnten bei diesem Kontrastmittelparameter keine Werte ermittelt werden. Somit sind diese in der folgenden Abbildung nicht dargestellt. Eine Raumforderung der Conn-Syndrome ist fälschlicherweise anhand der CEUS-Diagnostik einer malignen Raumforderung zuzuordnen, da der gemessene Wert den Cut-off Wert (114,05%) übersteigt. Anhand dieses Kontrastmittelparameters ist eine Läsion der falschen (7,7%) und 12 Läsionen (92,3%) kongruent zur Dignitätsbeurteilung der Histologie einzuordnen (s. Abb. 52: „Treffsicherheiten der Bildgebungen mit CEUS-WoR-Parameter [%]“).

Abb. 51: Wash-out-Rate [%]

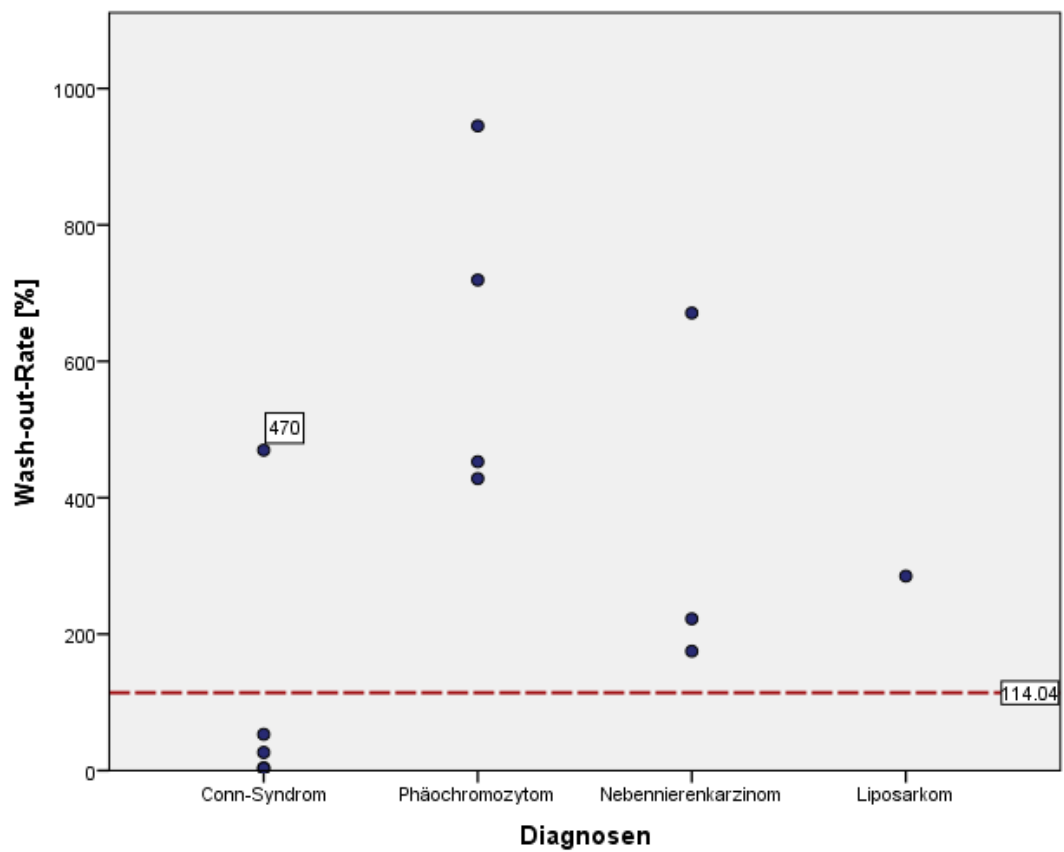
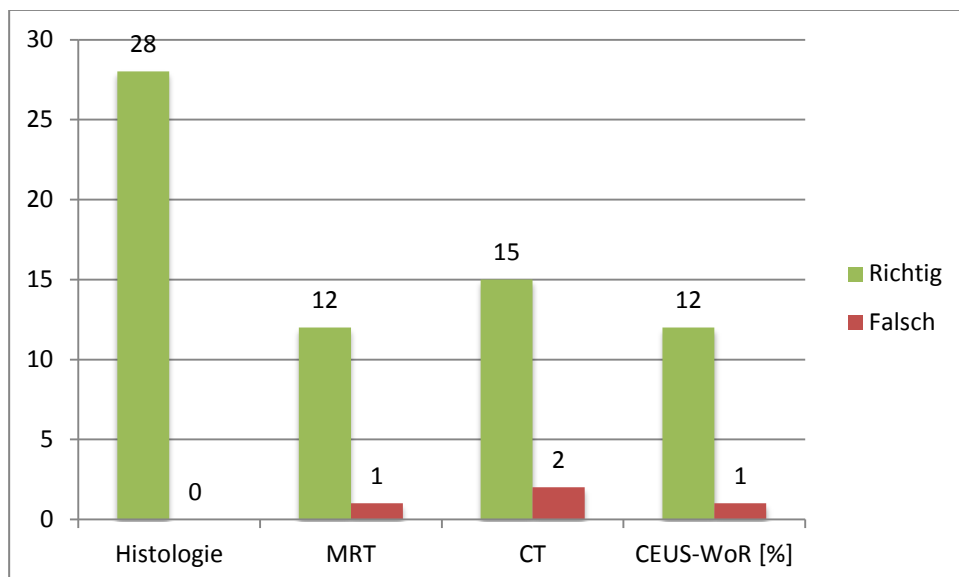


Abb. 52: Treffsicherheit der Bildgebungen mit CEUS-WoR-Parameter [%]



3.3.8. Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter TTP [s]

Der Kontrastmittelparameter Time to Peak [s] erwies sich ebenfalls als statistisch signifikant maligne von benignen Dignitäten zu unterscheiden. In der Abbildung „Time to Peak [s]“ ist zu sehen, dass die gemessenen Werte von sieben Conn-Syndromen, als auch eines Cushing-Syndroms unterhalb des ermittelten Grenzwertes (12,03s) liegen. Somit sind diese Entitäten fälschlicherweise einer malignen Entität zuzuordnen. Ähnlich verhält es sich bei zwei Phäochromozytomen, deren gemessenen Werte oberhalb des Grenzwertes liegen und somit als benigne einzustufen sind. Dadurch erfolgt bei zehn Patienten eine falsche Zuordnung (35,7%) und bei 18 Raumforderungen eine zur Histologie kongruente Dignitätenbeurteilung (64,3%) anhand der CEUS-Diagnostik (s. Abb. 54: „Treffsicherheiten der Bildgebungen mit CEUS-TTP-Parameter [s]“).

Abb. 53: Time to Peak [s]

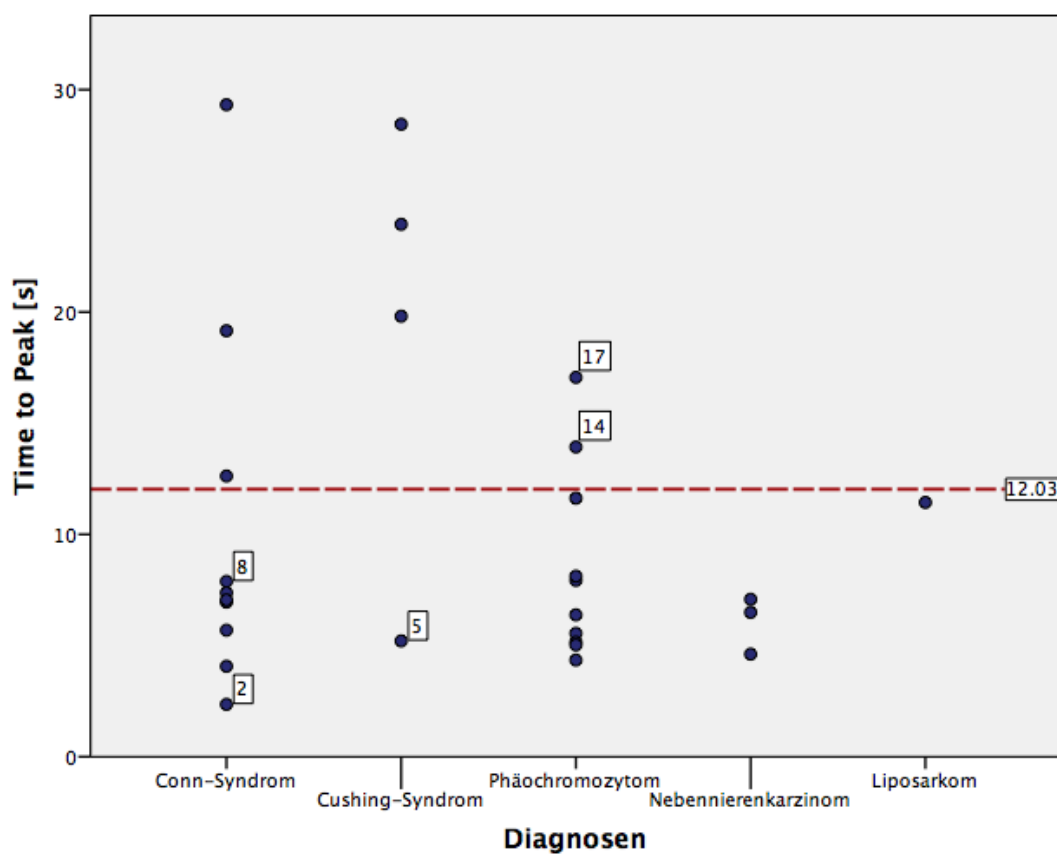
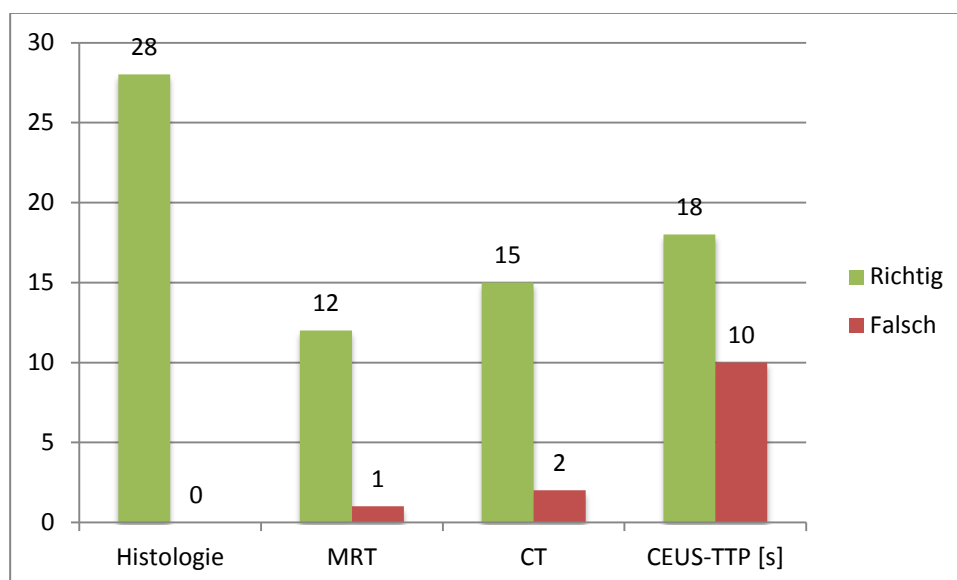


Abb. 54: Treffsicherheiten der Bildgebungen mit CEUS-TTP-Parameter [s]



3.3.9. Vergleich der Histologie mit CEUS-Parameter Rise Time [s]

Der quantitative Kontrastmittelparameter Rise Time [s] erwies sich ebenfalls als statistisch signifikant benigne von malignen Nebennierenraumforderungen zu differenzieren. In der Abbildung „Rise Time [s]“ ist bereits zu sehen, dass acht Conn-Syndrome sowie ein Cushing-Syndrom anhand dieses Kontrastmittelparameters und des ermittelten Cut-off Wertes fälschlicherweise als maligne einzustufen sind. Diese Nebennierenraumforderungen wurden anhand der Histologie aber sicher als benigne klassifiziert. Ein Phäochromozytom ist ebenfalls anhand der gemessenen Werte der CEUS-Diagnostik fälschlicherweise als benigne zu klassifizieren. Somit können mit der quantitativen Kontrastmittelsonographie anhand dieses Parameters zehn Raumforderungen der falschen (35,7%) und 18 Raumforderungen der richtigen Dignität (64,3%), im Vergleich zur Histologie, zugeordnet werden (s. Abb. 56: „Treffsicherheiten der Bildgebungen mit CEUS-RT-Parameter [s]“).

Abb. 55: Rise Time [s]

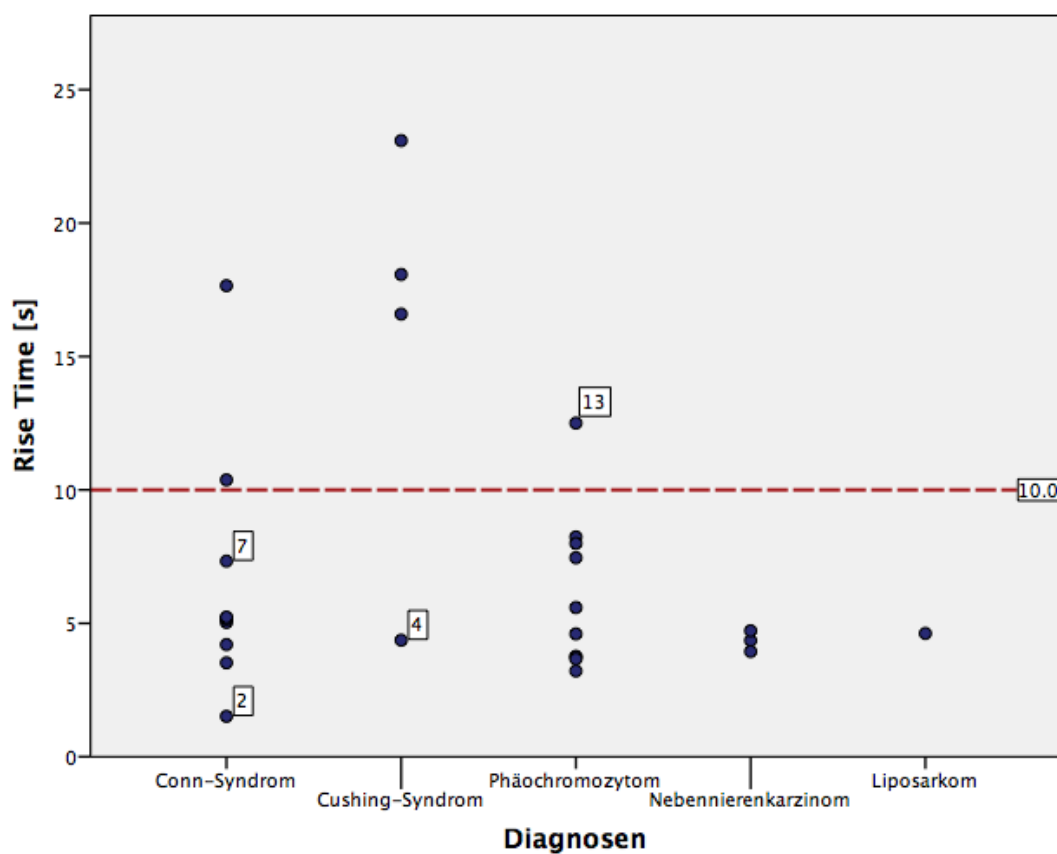
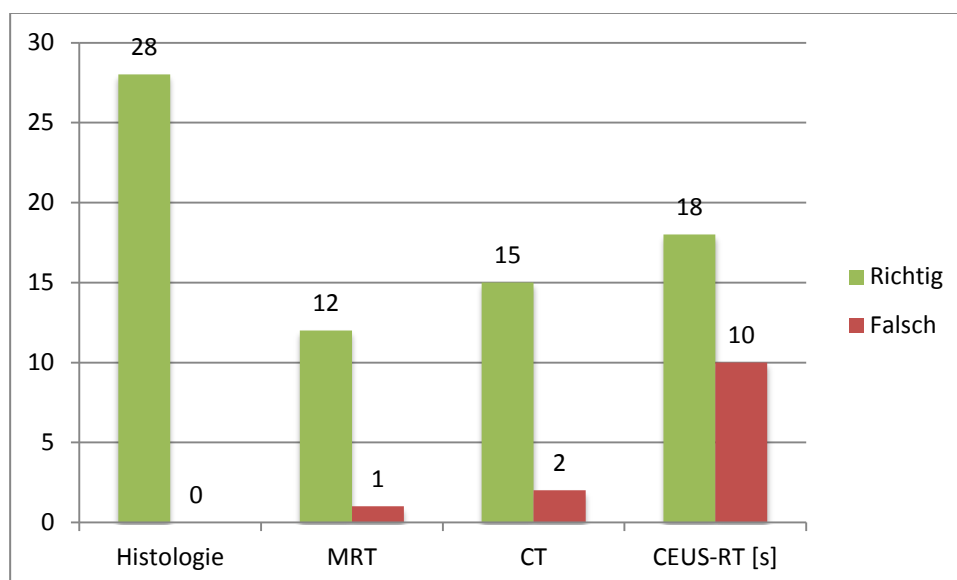


Abb. 56: Treffsicherheiten der Bildgebungen mit CEUS-RT-Parameter [s]



3.4.Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse dieser Studie zusammengefasst tabellarisch dargestellt. Aufgeführt werden die Kontrastmittelparameter, die eine Unterscheidung sowohl zwischen benignen und malignen adrenalen Raumforderungen als auch zwischen inaktiven Adenomen und Phäochromozytomen bzw. Nebennierenkarzinomen sowie zwischen Conn-Adenomen und Phäochromozytomen bzw. Nebennierenkarzinomen ermöglichen.

Abb. 57: CEUS-Ergebnisse: benigne & maligne

CEUS-Parameter	Benigne	Maligne	Gesamt	p-Wert	Sensitivität [%] (95% KI)	Spezifität [%] (95% KI)	PPW [%] (95% KI)	NPW [%] (95% KI)
Peak-Enhancement [%] >109,04%								
Ja	0	19	19					
Nein	33	0	33	<0,001	100 (82-100)	100 (89-100)	100 (82-100)	100 (89-100)
Wash-in AUC [%] >34,03%								
Ja	2	18	20					
Nein	31	1	32	<0,001	95 (74-100)	94 (80-99)	90 (68-99)	97 (84-100)
Wash-in Rate [%] >149,59%								
Ja	1	19	20					
Nein	32	0	32	<0,001	100 (82-100)	97 (84-100)	95 (75-100)	100 (89-100)
Wash-in Perfusion Index [%] >99,68%								
Ja	0	19	19					
Nein	33	0	33	<0,001	100 (82-100)	100 (89-100)	100 (82-100)	100 (89-100)
Wash-out AUC [%] >19,65%								
Ja	0	9	9					
Nein	12	0	12	<0,001	100 (66-100)	100 (74-100)	100 (66-100)	100 (74-100)
Wash-in and Wash-out AUC [%] >22,41%								
Ja	0	9	9					
Nein	12	0	12	<0,001	100 (66-100)	100 (74-100)	100 (66-100)	100 (74-100)
Wash-out-Rate [%] >114,04%								
Ja	2	9	11					
Nein	10	0	10	0,001	100 (66-100)	83 (52-98)	82 (48-98)	100 (69-100)
Time to Peak [s] >12,03s								
Ja	17	3	20					
Nein	16	16	32	0,039	52 (34-69)	84 (60-97)	85 (62-97)	50 (32-68)
Rise Time [s] >10s								
Ja	15	1	16					
Nein	18	18	36	0,023	45 (28-64)	95 (74-100)	94 (70-100)	50 (33-67)

Abb. 58: CEUS-Ergebnisse: inaktive Adenome & Phäochromozytome

CEUS-Parameter	Inaktives Adenom	Phäochromozytom	Gesamt	p-Wert	Sensitivität [%] (95% KI)	Spezifität [%] (95% KI)	PPW [%] (95% KI)	NPW [%] (95% KI)
Peak-Enhancement [%] >71,12% Ja Nein	0 13	11 0	11 13	<0,001	100 (72-100)	100 (75-100)	100 (72-100)	100 (75-100)
Wash-in AUC [%] >34,03% Ja Nein	0 13	10 1	10 14	0,003	91 (59-100)	100 (75-100)	100 (69-100)	93 (66-100)
Wash-in Rate [%] >200,69% Ja Nein	0 13	11 0	11 13	<0,001	100 (72-100)	100 (75-100)	100 (72-100)	100 (75-100)
Wash-in Perfusion Index [%] >67,40% Ja Nein	0 13	11 0	11 13	<0,001	100 (72-100)	100 (75-100)	100 (72-100)	100 (75-100)
Wash-out AUC [%] >39,03% Ja Nein	0 5	4 0	4 5	0,041	100 (40-100)	100 (48-100)	100 (40-100)	100 (48-100)
Wash-in and Wash- out AUC [%] >41,36% Ja Nein	0 5	4 0	4 5	0,029	100 (40-100)	100 (48-100)	100 (40-100)	100 (48-100)

Abb. 59: CEUS-Ergebnisse: inaktive Adenome & Nebennierenkarzinome

CEUS-Parameter	Inaktives Adenom	Nebennierenkarzinom	Gesamt	p-Wert	Sensitivität [%] (95% KI)	Spezifität [%] (95% KI)	PPW [%] (95% KI)	NPW [%] (95% KI)
Peak-Enhancement [%] >73,36%								
Ja	0	6	6	0,008	100 (54-100)	100 (75-100)	100 (54-100)	100 (75-100)
Nein	13	0	13					
Wash-in AUC [%] >34,53%								
Ja	0	6	6	0,012	100 (54-100)	100 (75-100)	100 (54-100)	100 (75-100)
Nein	13	0	13					
Wash-in Rate [%] >149,59%								
Ja	0	6	6	0,016	100 (54-100)	100 (75-100)	100 (54-100)	100 (75-100)
Nein	13	0	13					
Wash-in Perfusion Index [%] >73,67%								
Ja	0	6	6	0,009	100 (54-100)	100 (75-100)	100 (54-100)	100 (75-100)
Nein	13	0	13					

Abb. 60: CEUS-Ergebnisse: Conn-Syndrome & Phäochromozytome

CEUS-Parameter	Conn-Syndrom	Phäochromozytom	Gesamt	p-Wert	Sensitivität [%] (95% KI)	Spezifität [%] (95% KI)	PPW [%] (95% KI)	NPW [%] (95% KI)
Peak-Enhancement [%] >104,68%								
Ja	0	11	11					
Nein	15	0	15	<0,001	100 (72-100)	100 (78-100)	100 (72-100)	100 (78-100)
Wash-in AUC [%] >18,07%								
Ja	1	11	12					
Nein	14	0	14	<0,001	100 (72-100)	93 (68-100)	92 (62-100)	100 (77-100)
Wash-in Rate [%] >249,23%								
Ja	0	11	11					
Nein	15	0	15	<0,001	100 (72-100)	100 (78-100)	100 (72-100)	100 (78-100)
Wash-in Perfusion Index [%] >95,97%								
Ja	0	11	11					
Nein	15	0	15	<0,001	100 (72-100)	100 (78-100)	100 (72-100)	100 (78-100)

Abb. 61: CEUS-Ergebnisse: Conn-Syndrome & Nebennierenkarzinome

CEUS-Parameter	Conn-Syndrom	Nebennierenkarzinom	Gesamt	p-Wert	Sensitivität [%] (95% KI)	Spezifität [%] (95% KI)	PPW [%] (95% KI)	NPW [%] (95% KI)
Peak-Enhancement [%] >106,92%								
Ja	0	6	6	0,005	100 (54-100)	100 (78-100)	100 (54-100)	100 (78-100)
Nein	15	0	15					
Wash-in AUC [%] >30,80%								
Ja	0	6	6	0,002	100 (54-100)	100 (78-100)	100 (54-100)	100 (78-100)
Nein	15	0	15					
Wash-in Rate [%] >105,17%								
Ja	1	6	7	0,02	100 (54-100)	93 (68-100)	86 (42-100)	100 (77-100)
Nein	14	0	14					
Wash-in Perfusion Index [%] >102,25%								
Ja	0	6	6	0,005	100 (54-100)	100 (78-100)	100 (54-100)	100 (78-100)
Nein	15	0	15					

4. Diskussion

4.1. Darstellbarkeit von Nebennierenraumforderungen

Nebennierenraumforderungen können immer häufiger durch die zunehmende Verbreitung und technische Verbesserung der Ultraschalluntersuchung mit dieser diagnostiziert werden. Schon 1980 gelang die Darstellung der Nebenniere mit einem Ultraschallscanner auf der rechten Seite zu 78,5% und auf der linken Seite mit 44%. Schon hier zeigte sich, dass rechtsseitige im Vergleich zu linksseitigen adrenalen Raumforderungen häufiger dargestellt werden können (148). Bereits zwei Jahre später gelang die Visualisierung von Nebennierenraumforderungen mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 61% (1). 1997 konnte anhand des transabdominellen Ultraschalls in einer Studie die rechte Nebenniere zu 99% und die linke Nebenniere zu 69% dargestellt werden (41). In einer Studie von Trojan et al. (2002) gelang die Darstellung von Nebennierenraumforderungen mit einer Sensitivität von 96% (re 100%; li 94%) und einer Spezifität von 92% (re 94%; li 90%) (139). In Übereinstimmung hierzu werden bilaterale Nebennierenraumforderungen häufiger übersehen als monolaterale Veränderungen (89). Die linken Nebennierenraumforderungen sind auf Grund des kleineren zur Verfügung stehenden Schallfensters, einer höheren erforderlichen Eindringtiefe bei adipösen Patienten und auf Grund von Darmgasüberlagerungen schwieriger darzustellen als die auf der rechten Seite (148). Eine verlässliche Einteilung der Nebennierenraumforderungen hinsichtlich ihrer Dignität oder Entität gelingt mit der B-Bild Sonographie nicht (51, 78, 105). Ansätze, um die Darstellbarkeit und Beurteilung von Nebennierenraumforderungen zu verbessern, sind zum einen die Modernisierung der Ultraschalltechnologie (74, 127, 154) und zum anderen die Anwendung von Ultraschallkontrastmittel (7, 43, 53, 55).

Die kontrastmittelgestützte Ultraschalldiagnostik erkannte in dieser Studie alle 44 monolateralen Nebennierenraumforderungen. Bei den acht bilateralen Raumforderungen wurden zwar alle Läsionen auf der rechten Seite erkannt (8/8), aber nur eine von acht Läsionen auf der linken Seite. Somit werden die Ergebnisse vorangegangener Veröffentlichungen bestätigt: zum einen ist die Darstellung linker adrener Raumforderungen schwieriger als die auf der gegenüberliegenden Seite (6, 41, 89, 139, 148) und zum anderen werden monolaterale Raumforderungen eher erkannt als bilaterale (89).

Ein Nachteil der kontrastmittelgestützten Ultraschalldiagnostik ist, dass das Auffinden der Nebennierenraumforderung von der klinischen und sonographischen Erfahrung des jeweiligen

Untersuchers (28, 52, 64, 71, 111, 146) sowie von der Qualität des Ultraschallgerätes (74, 127, 154) und der Vertrautheit mit diesem umzugehen, abhängig ist. Somit ist vor allem geschultes Personal notwendig, um eine adäquate quantitative Kontrastmittelsonographie durchzuführen.

Eine von DEGUM erstellte Studie teilte die Sonographen in drei verschiedene Gruppen ein. Untersucher der Stufe 1 können die sonographische Basisdiagnostik, in Stufe 2 die hochqualifizierte Sonographie und in Stufe 3 die höchstqualifizierte Sonographie durchführen (36). Eine unveröffentlichte Studie von PD D. Nürnberg, Vorstandsmitglied der DEGUM, dokumentierte folgende Ergebnisse bezüglich der diagnostischen Treffsicherheit im abdominalen Ultraschall: Untersucher, die sich in Stufe 3 befanden, stellten in 95% der Fälle eine richtige Diagnose, diejenigen in Stufe 1 erreichten hingegen nur in einem Drittel der Fälle eine diagnostische Treffsicherheit (104). Diese unveröffentlichte Beobachtung wurde von F. Heese et al. (2006) untermauert: In der abdominalen Sonographie betrug die diagnostische Treffsicherheit in Stufe 1 oder 2 insgesamt 38,8% (Stufe 1: 26,7%; Stufe 2: 60,9%) und in Stufe 3 94,5% (64). Auch K. Seitz forderte in seiner Stellungnahme zur „Qualität der Oberbauchsonographie“, dass die Ausbildung von Ärzten bezüglich Gerätekenntnisse und Ultraschallfähigkeiten verbessert werden muss (123).

Dennoch gilt es zu beachten, dass auch bei anderen bildgebenden Verfahren die Diagnosefindung von den jeweiligen Kenntnissen des Untersuchers abhängig ist. In einer Studie von J. C. Hillier et al. (2004) lag die fehlerhafte Diagnoserate von Untersuchern, die sich im 3. oder 4. Ausbildungsjahr befanden, bei CT-Untersuchungen bei 21,5% und davon waren 69,5% falsch negativ, was schwerwiegende Auswirkungen für den Patienten haben kann (66). Aber auch bei MRT-Untersuchungen ist die richtige Diagnosestellung von den Erfahrungen des jeweiligen Untersuchers abhängig. Die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnosestellung ist bei erfahrenen Untersuchern größer (83, 91, 102, 138). So bewies zum Beispiel eine Studie von Mayo-Smith et al. (1995), dass sehr erfahrene Radiologen Nebennierenadenome von Nebennierenmetastasen durch die Beurteilung der Signalstärke in der „out-of phase“ ebenso gut differenzieren können, wie eine Beurteilung dieser Raumforderungen anhand von quantitativen Messungen (91).

4.2.CEUS

4.2.1. CEUS-Ergebnisse

In dieser Studie konnten nicht bei allen Nebennierenraumforderungen Werte für bestimmte Kontrastmittelparameter mittels der VueBox[®] errechnet werden. Somit variierte die Anzahl der eingeschlossenen Fälle für die jeweiligen Kontrastmittelparameter (s. Tab. 4: „Gültige Fallanzahl der KM-Parameter für benigne und maligne Dignitäten“ und Tab. 5: „Gültige Fallanzahl der KM-Parameter für die einzelnen Entitäten“). Dabei kam es teilweise zu sehr kleinen Fallzahlen.

In dieser Studie, wie auch bei der Studie von Friedrich-Rust et al. (2011), sollte die ROI bei einer homogenen Läsion über die komplette Nebennierenraumforderung platziert werden. Bei inhomogenen Läsionen sollte darauf geachtet werden, dass die ROI nicht in einem echofreien Areal der adrenalen Läsion zu liegen kommt. Die gewählte Flächengröße der ROI ist in dieser Studie eine kritische bzw. anfällige Größe, da diese nicht näher definiert wurde. In folgenden Studien sollte die Flächengröße der ROI genauer festgelegt werden, um herauszufinden, ob diese eine Auswirkung auf die Messungen von Kontrastmittelparameter hat. Ist dies der Fall, könnte mit einer Festlegung der Flächengröße ein genaueres Ergebnis sowie eine bessere Vergleichbarkeit der gemessenen Kontrastmittelparameter erzielt werden.

Zusammenfassend zeigen die dargestellten Ergebnisse der Kontrastmittelsonographie, dass bestimmte quantitative Kontrastmittelparameter maligne von benignen Nebennierenraumforderungen unterscheiden können. Bei diesen Kontrastmittelparametern handelt es sich um das Peak-Enhancement [%], die Wash-in AUC [%], die Wash-in-Rate [%], den Wash-in Perfusion Index [%], die Wash-out AUC [%], die Wash-in and Wash-out AUC [%], die Wash-out-Rate [%], die Time to Peak [s] und die Rise Time [s]. Vor allem die Parameter Peak-Enhancement [%], Wash-in Perfusion Index [%], Wash-out AUC [%] und Wash-in and Wash-out AUC [%] können mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% und mit einem PPW und NPW von 100% zwischen einer benignen und einer malignen Raumforderung differenzieren.

Um die mögliche Differenzierung adrenaler Raumforderungen mittels der CEUS-Diagnostik weiter zu verifizieren, wurden anhand der Kontrastmittelparameter auch die einzelnen adrenalen Entitäten (inaktives Adenom, Conn-Adenom, Cushing-Adenom, Phäochromozytom, Nebennierenkarzinom, Nebennierenmetastase und Liposarkom) untereinander verglichen. Auch

hier ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Entitäten in den Parametern: Peak-Enhancement [%], Wash-in AUC [%], Wash-in-Rate [%], Wash-in Perfusion Index [%], Wash-out AUC [%], Wash-in and Wash-out AUC [%] und Wash-out-Rate [%]. Diese Darstellung bestätigt die Vermutung, dass benigne von malignen Raumforderungen differenziert werden können anhand von einzelnen Entitäten. Inaktive Adenome und Conn-Syndrome konnten signifikant von Phäochromozytomen und Nebennierenkarzinomen unterschieden werden. Allerdings war eine Differenzierung gegenüber dem Liposarkom und der Nebennierenmetastase nicht möglich. Eventuell ist dies auf die sehr geringe Anzahl dieser beiden Entitäten (jeweils $n=1$) zurückzuführen. Die ermittelten Cut-off Werte lagen stets so, dass Nebennierenmetastase und Liposarkom einer malignen Läsion zugeordnet werden konnten. Um diese Einordnung aber eindeutig zu verifizieren, ist eine erneute Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv empfehlenswert.

Bei den Cushing-Syndromen gelingt, basierend auf der errechneten Statistik, keine sichere Differenzierung von den anderen Entitäten. Allerdings lassen sich anhand der Abbildungen und den ermittelten Werten erkennen, dass die Entwicklungstendenz der Kontrastmitteldynamik den benignen Diagnosen entsprechend ist. Werden die Mittelwerte der Kontrastmittelparameter der Cushing-Syndrome mit den jeweiligen gemessenen Cut-off Werten der Entitäten verglichen, so sind diese, ausgenommen den Parametern Wash-in AUC [%] (43,64%), Time to Peak [s] (19,59s) und Rise Time [s] (16,24s), den benignen Raumforderungen entsprechend. Bei einem größeren Patientenkollektiv ist zu vermuten, dass sich signifikante Unterschiede auch zwischen Cushing-Syndromen und den einzelnen Entitäten, vor allem aber auch gegenüber den nicht-adenomatösen Raumforderungen, ergeben würden. Diese Hypothese muss allerdings anhand eines größeren Patientenkollektivs weiter evaluiert werden. Die fehlenden Signifikanzen in dieser Studie sind möglicherweise auf die sehr geringe Fallzahl an Cushing-Syndromen ($n=5$) zurückzuführen.

Auffällig ist, dass die dargestellten Extremwerte meist auf Raumforderungen zurückzuführen sind, die zwei verschiedene Hormone vermehrt produzierten (7 von 15 Extremwerten). Dabei handelte es sich regelhaft um ein Conn-Syndrom, welches zudem vermehrt Cortisol produzierte sowie um ein Nebennierenkarzinom mit erhöhter Cortisol- und Androgensynthese. Dies lässt vermuten, dass adrenale Raumforderungen solcher Art höhere Kontrastmittelparameterwerte aufweisen. Unter Umständen müssten für solche adrenale Läsionen andere Cut-off Größen bestimmt werden. Da die Anzahl von Läsionen, die zwei verschiedene Hormone produzierten, in dieser Studie sehr gering war ($n=5$) und die angegebenen Ausreißer und Ext-

remwerte sowohl bei dem Conn-Syndrom, als auch bei dem Nebennierenkarzinom stets der gleichen Läsion zuzuschreiben waren, muss dieses Kontrastmittelverhalten an einem größeren Patientenkollektiv genauer untersucht werden. Patienten mit diesen besonderen hormonellen Expressionsmustern können im Vorfeld durch eine Hormondiagnostik erfasst und im Anschluss mit der quantifizierbaren Kontrastmittelultraschalldiagnostik untersucht werden.

Eine Differenzierung der adenomatösen Raumforderungen (inaktive Adenome, Conn-Syndrome, Cushing-Syndrome) sowie der nicht-adenomatösen Läsionen (Phäochromozytome, Nebennierenkarzinome, Nebennierenmetastase, Liposarkom) untereinander, war aufgrund des Kontrastmittelverhaltens nicht möglich. Nach wie vor ist daher die Hormondiagnostik sowie unter Umständen die histologische Aufarbeitung Grundbedingung, um die Entität einer Nebennierenraumforderung zu bestimmen.

4.2.2. Bisheriger Stand der CEUS-Forschung

Die kontrastmittelgestützte Ultraschalldiagnostik hat bereits bei der Detektion von Leberraumforderungen und ihren Entitäten große Fortschritte erzielt (27, 28, 32, 40, 42, 44, 54, 125, 126, 132-134). So konnte gezeigt werden, dass es zwischen den MRT- und CEUS-Untersuchungen (42, 125) sowie zwischen den CT- und CEUS-Untersuchungen (42, 126) keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Charakterisierung und Differenzierung von Leberraumforderungen gibt. Leberraumforderungen wie Hämangiome, fokal noduläre Hyperplasien, hepatozelluläre Karzinome sowie Metastasen können sowohl mittels CEUS als auch mittels CT oder MRT diagnostiziert werden (107, 125, 126). Dies bedeutet, dass die kontrastmittelgestützte Ultraschalldiagnostik den CT- oder MRT-Untersuchungen in diesem Bereich ebenbürtig ist. Ebenfalls bestätigte eine Studie von Friedrich-Rust et al. (2013), dass fokale Leberläsionen mit Hilfe der CEUS in benigne und maligne mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 90% klassifiziert werden können (54). Im Gegensatz zu den positiven Ergebnissen dieser genannten Studien findet die kontrastmittelgestützte Ultraschalldiagnostik im klinischen Alltag zur Differenzierung von Lebertumoren nur eine vergleichsweise geringe Wertschätzung (124).

Die EFSUMB-Empfehlungen zum Einsatz der Kontrastmittelsonographie beziehen sich aber nicht nur auf den Einsatz bei Leberraumforderungen, sondern auch bei fokalen Läsionen der Milz, des Pankreas, der Niere, bei extraparenchymatösen Organläsionen, bei Doppleruntersuchungen sowie in der Echokardiographie (3, 14, 33, 34, 39, 111).

Die Ergebnisse von Studien und Meinungen darüber, ob sich die kontrastmittelgestützte Sonographie auch bei adrenalen Raumforderungen einsetzen lässt, sind widersprüchlich. 2006 kam die Studie von Slonina et al. zu dem Resultat, dass benigne von malignen Nebennierenläsionen anhand des Kontrastmittelverhaltens mithilfe des Kontrastmittels Levovist® nicht zu differenzieren sind. Sie untersuchte, ob anhand der Darstellung von Vaskularisationsmerkmalen eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen adrenalen Läsionen möglich ist. (130). Eine vergleichbare Studie von Dietrich et al. (2008) mit 58 Patienten und 65 adrenalen Raumforderungen kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Auch in dieser Studie konnte eine Differenzierung von Nebennierenraumforderungen hinsichtlich der Dignität nicht getroffen werden (43). Bauditz et al. untersuchten 2008 anhand von 82 Patienten mit 95 Nebennierenraumforderungen, ob anhand des Kontrastierungsverhaltens in schwach, kräftig, komplex, homogen oder inhomogen eine sichere Differenzierung bezüglich der Dignität möglich sei. Auch hier war eine sichere Unterscheidung in bös- oder gutartige Läsionen nicht möglich (7). Eine allein visuell subjektive Differenzierung adrener Raumforderungen kann im Hinblick auf ihre Dignität, den genannten Studien zu Folge, nicht vorgenommen werden.

Im Gegensatz zu dieser subjektiv visuellen Herangehensweise konnte eine Pilotstudie von Friedrich-Rust et al. (2008) zeigen, dass anhand von objektivierbaren Zeit-Intensitätsparametern des Kontrastmittelverhaltens, adenomatöse von nicht-adenomatösen Nebennierenraumforderung mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 82% unterschieden werden können. Eine weitere Entitätendifferenzierung war allerdings nicht möglich (55). Eine weitere Studie von Friedrich-Rust et al. (2011) bestätigte mit einem größeren Patientenkollektiv (108 Patienten und 116 Nebennierenraumforderungen) die Möglichkeit der Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen adrenalen Raumforderungen mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 67%. Die notwendigen Zeitparameter wurden in diesen beiden Studien nicht visuell, sondern mit Hilfe einer Software quantitativ ermittelt. Die Zeit-Intensitätskurven wurden anhand der Anflutungszeit des Kontrastmittels dargestellt und diese wurden in vier Zeitabschnitte eingeteilt: CEUS pattern 1: früharterielle Phase < 20s, 2: arterielle Phase 21-40s, 3: späte Phase > 40s, 4: keine Kontrastmittelanflutung. Dabei stellte sich heraus, dass bösartige Raumforderungen den Charakteristiken CEUS pattern 1&2 mit einem Intensitätsgipfel zwischen 11-50s und anschließendem raschen wash-out zuzuordnen waren. Benigne Läsionen entsprachen hingegen eher den CEUS pattern 3&4 (53).

Allerdings dürfte die Kontrastmittelanflutungszeit, die hier als Grundlage zur Differenzierung von benignen und malignen Nebennierenläsionen verwendet wurde, von dem Herzzeitvolu-

men abhängig und damit patientenindividuell sein (40, 98, 132). Andere Autoren schlugen deshalb Parameter wie die „Time to Peak“ oder die „Anstiegssteilheit“ als Differenzierungskriterium vor, da diese weniger vom Herzzeitvolumen abhängig sind und daher nicht als patientenindividuell angesehen werden (98).

Die EFSUMB Guideline 2011 betrachtete die oben genannten Ergebnisse als noch nicht verlässliche Unterscheidungsmerkmale. Trotz Anerkennung befürwortender Studien (Dietrich et al. 2010, Friedrich-Rust et al. 2011), sprach die EFSUMB sich nicht für eine Empfehlung der kontrastmittelgestützten Ultraschalldiagnostik bei Nebennierenraumforderungen aus (39, 111).

Anhand der hier vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass die quantitative Kontrastmittelsonographie in der Lage ist, benigne von malignen adrenalen Läsionen zu unterscheiden. Um dies in die DEGUM oder EFSUMB Guidelines aufzunehmen, müsste allerdings eine Untersuchung der ermittelten Cut-off Werte an einem größeren Patientenkollektiv erfolgen.

Ein Vorteil der hier vorgenommenen quantitativen Kontrastmittelsonographie besteht darin, dass die Beurteilung einer Nebennierenraumforderung nicht visuell erfolgte. Einige Studien wiesen bereits in der Vergangenheit daraufhin, dass eine visuelle Differenzierung bezüglich der Dignitäten nicht möglich ist (7, 43, 130). Die visuelle Beurteilung hat zudem den Nachteil, dass sie vor allem von der Einordnung des Untersuchers abhängig ist.

Auch die Studie von Friedrich-Rust et al. (2011) beurteilte die Dignitäten anhand von Zeit-Intensitätskurven, die bereits durch eine Software ausgewertet wurden. Die quantitative Kontrastmittelsonographie, wie sie in dieser Arbeit verwendet wurde, beurteilt die Dignitäten ebenfalls anhand von Kontrastmittelparametern, die mit Hilfe der VueBox[®] bestimmt und ausgewertet wurden. Somit sind diese Ergebnisse nicht von der visuellen Einschätzung des Untersuchers abhängig. Ein weiterer Vorteil der hier angewandten quantitativen Kontrastmittelsonographie gegenüber den Zeit-Intensitätskurven besteht darin, dass die meisten signifikanten Parameter relative Werte sind. Im Gegensatz zu absoluten Werten wurden diese relativ zu einem Referenzorgan ermittelt. Dies gewährleistet eine bessere Vergleichbarkeit der gemessenen Kontrastmittelparameterwerte, da diese nicht vom Herzzeitvolumen abhängig und damit nicht patientenindividuell sind.

4.3. Vergleich von CT/MRT, Feinnadelbiopsie und CEUS

Da die Inzidenz von adrenalen Inzidentalomen ansteigend ist (13, 56, 131), ist es wichtig ein verlässliches bildgebendes Verfahren als Standardmethode zu etablieren. Wichtig ist vor allem eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Raumforderungen. Hierfür ist eine hohe Sensitivität von großer Bedeutung. Maligne Raumforderungen müssen sicher erkannt werden, damit den Patienten mit benignen Raumforderungen weitere invasive und kostenintensive Diagnostik erspart bleiben kann. Für Verlaufskontrollen von Nebennierenraumforderungen werden immer noch vorrangig die schnittbildgebenden Verfahren CT und MRT verglichen mit der Sonographie angewandt (9). Die computertomographische Untersuchung hat jedoch den Nachteil, dass der Patient einer Strahlenbelastung ausgesetzt ist und zudem ein iodhaltiges Kontrastmittel eingesetzt wird, welches nierenschädigend sein kann (121). Die Strahlenbelastung einer CT-Untersuchung von der Nebenniere beträgt ca. 10 mSv (18, 69). Dies entspricht einem absoluten Lebenszeitrisiko an einem strahleninduzierten Tumor zu versterben von 0,048% (30, 114). Dieser Wert ist zwar gering, doch für Verlaufsbeobachtungen von adrenalen Inzidentalomen werden weitere bildgebende Kontrollen empfohlen (5, 76, 150). Werden diese Kontrollen mit computertomographischen Verfahren durchgeführt, summiert sich die Strahlenbelastung und damit steigt wiederum das Krebsrisiko des Patienten (18, 19). Vor dieser Belastung kann der Patient durch eine sonographische Diagnostik bewahrt werden. Zumal mit den hier verwendeten Kontrastmittelparametern eine Differenzierung zwischen benignen und malignen adrenalen Raumforderungen möglich ist.

Der Vorteil der magnetresonanztomographischen Untersuchung gegenüber der computertomographischen Untersuchung besteht vor allem auch auf Grund der fehlenden Strahlenbelastung (5). Allerdings steht die MRT-Diagnostik nicht immer sofort zur Verfügung und eine einzelne Untersuchung dauert zwischen 15-20 Min., in der sich der Patient in einem engen Raum befindet. Für Patienten mit Klaustrophobie ist diese Untersuchung ohne Beruhigungsmittel nur schwer durchführbar (37). Zudem ist eine MRT-Untersuchung bei Patienten mit Herzschrittmachern oder metallischen Splittern kontraindiziert (38).

Schwerwiegende Nebenwirkungen von computertomographischen iodhaltigen Kontrastmitteln sind vor allem die kontrastmittelinduzierte Nephropathie und die thyreotoxische Krise (32, 59, 121). Vor allem bei Ersterem ist bei Patienten mit den Risikofaktoren eingeschränkte Nierenfunktion, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dehydratation, Gicht, Einnahme nephrotoxischer Medikamente und hohes Patientenalter besondere Vorsicht geboten. Als Risikofaktoren für eine thyreotoxische Krise gelten: Hyperthyreose, Struma multinodosa, Iod-

mangelgebiete und hohes Patientenalter (121). Bei den magnetresonanztomographischen Kontrastmitteln ist die systemische nephrogene Fibrose eine schwerwiegende Nebenwirkung (95, 121). Ein besonderer Risikofaktor ist auch hierfür eine vorbestehende eingeschränkte Nierenfunktion. Als unerwünschte Nebenwirkungen haben beide eine allergische Reaktion oder die Ausbildung von Paravasaten gemeinsam (121). Gerade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bietet das Ultraschallkontrastmittel SonoVue® den Vorteil, dass es nicht über die Niere verstoffwechselt und ausgeschieden wird. Hier geschieht die Elimination pulmonal. Somit ist eine Anwendung von SonoVue® auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion möglich. Da es zudem kein Iod enthält, kann es auch bei Patienten mit Schilddrüsendysfunktionen eingesetzt werden, ohne den Patienten einem größeren Risiko auszusetzen (59). Wird demzufolge die Kontrastmittelsonographie eingesetzt, kann zum Beispiel im Gegensatz zu einer CT-Untersuchung auf Strahlenbelastung und das potentiell nebenwirkungsreiche iodhaltige Kontrastmittel verzichtet werden. Bei der MRT-Untersuchung können so vor allem lange Wartezeiten vermieden werden. Dies stellt ein Problem bei Patienten mit malignen Raumforderungen dar, bei denen eine zügige Diagnosestellung womöglich weitere Auswirkungen auf die jeweiligen Therapiemöglichkeiten sowie auf das Outcome der Patienten haben kann.

Ebenfalls spielt der Kostenfaktor bei bildgebenden Verfahren eine wichtige Rolle. Sowohl die CT-, als auch MRT-Diagnostik sind im Vergleich zu der Kontrastmittelsonographie sehr kostenintensiv. Während eine CT-Abdomen-Untersuchung zwischen 151,55 – 272,79 € und eine MRT-Abdomen-Untersuchung zwischen 256,46 – 461,64 € kostet, wird für eine Sono-Abdomen-Untersuchung 132 – 172 € berechnet (62).

Des Weiteren ist bei einigen malignen Raumforderungen eine Feinnadelpunktion indiziert. Mit dieser kann die Entität der suspekten Läsion genauer bestimmt und die Therapie angepasst werden. Da Biopsien invasiv sind und eine signifikante Morbidität von 3-12% aufweisen, ist es besonders wichtig, diese nur bei Patienten durchzuführen, bei denen eine Notwendigkeit besteht (49, 75, 97, 142, 147). Invasive Punktionen haben immer noch eine Komplikationsrate von ca. 4% (103). Komplikationen hierbei sind zum Beispiel: Schmerzen, Hämatome, Blutungen, Pneumothoraxe, Hämatothoraxe und Einstichmetastasen bei Karzinomen (97, 113). Für Patienten mit einer benignen Raumforderung stellt dieser Eingriff ein unnötiges invasives Verfahren dar, welches mit einem gewissen Komplikationsrisiko verbunden ist.

Mit der kontrastmittelgestützten Ultraschallsonographie und mittels Auswertung der Kontrastmittelparameter anhand der VueBox® konnte bei einigen Parametern eine exzellente Sen-

sitivität erzielt werden (Peak-Enhancement [%], Wash-in Perfusion Index [%], Wash-out AUC [%], Wash-in and Wash-out AUC [%]). Somit könnte dieses Verfahren als Präselektierung adrenaler Raumforderungen hilfreich und anwendbar sein. Die Differenzierung von Nebennierenraumforderungen in gut- oder bösartige Läsionen ist deshalb wichtig, weil sie gravierende Auswirkungen auf die weitere Diagnostik und Behandlung des Patienten hat. Kann anhand des CEUS eine gutartige Läsion sicher identifiziert werden und diese somit von einer malignen Raumforderung eindeutig abgegrenzt werden, können dem Patienten unter anderem ein weiteres eventuell strahlenbelastendes bildgebendes Verfahren, Nebenwirkungen von applizierenden Kontrastmitteln, invasive Eingriffe wie die Gewebepunktion und im gravierendsten Fall ein operativer Eingriff erspart bleiben.

In erster Linie geht es darum, dem Patienten ein schonendes Verfahren anzubieten, welches für weitere Verlaufskontrollen von Nebennierenraumforderungen geeignet ist. Da die Sonographie ein nebenwirkungsarmes, schnell verfügbares und nicht-invasives Verfahren ist, sollte es zu Beginn einer CT- oder MRT-Untersuchung vorgezogen werden. Nichtsdestotrotz ist bei unklaren Befunden auch nach der Anwendung der CEUS-Auswertung, eine CT- oder MRT-Untersuchung unvermeidbar. Immerhin gelingt eine adenomatöse und nicht-adenomatöse Einteilung mit der CT-Diagnostik mit einer Sensitivität von 98% und Spezifität von 100% (108) und mit der MRT-Diagnostik mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% (11). Dennoch muss das individuelle Risiko eines Patienten durch die bildgebenden Verfahren, wie Nebenwirkungen anhand der verwendeten Kontrastmittel oder Aussetzung von Strahlungen, dem Entartungsrisiko einer adrenalen Raumforderung gegenübergestellt werden. Das Risiko, dass sich zuvor benigne inaktive Nebennierenraumforderungen in hormonaktive oder maligne Läsionen entwickeln, beträgt zwischen 0,05-1,2% (6, 23, 60, 76). Das Risiko ist demzufolge gering. Nutzen und Schaden bildgebender Verfahren müssen in diesem Falle abgewogen werden. Die quantitative Kontrastmittelsonographie, die im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren geringe Risiken besitzt, wäre in diesem Fall ein optimales Verfahren, welches hier zum Einsatz kommen könnte.

4.4.Algorithmus bei adrenalen Inzidentalomen

Die in dieser Studie aufgezeigten diagnostischen Möglichkeiten anhand des quantitativen CEUS-Verfahren bei adrenalen Inzidentalomen, könnten in einem diagnostischen Algorithmus nutzbar sein. Im Folgenden ist der empfohlene Algorithmus bei adrenalen Inzidentalomen von Young JR. (2007), modifiziert mit den Ergebnissen dieser Studie, dargestellt

(s. Abb 62.: „Algorithmus bei adrenalen Inzidentalomen“). Nach einer ausführlichen Anamnese, körperlichen Untersuchung und Hormondiagnostik sollte bei einem positiven Testergebnis ein Bestätigungstest der autonomen Hormonproduktion erfolgen. Ist eine autonome Hormonproduktion nachweisbar, ist eine Adrenalektomie anzustreben. Ist zunächst keine Hormonaktivität oder autonome Hormonproduktion des Inzidentaloms nachweisbar, sollte eine Bildgebung erfolgen. Diese könnte nun zuerst mit der quantitativen Kontrastmittelsonographie durchgeführt werden (s. rot dargestellte Kästchen). Anhand der ermittelten Cut-off Werte sollen die adrenalen Inzidentalome in benigne oder maligne klassifiziert werden. Hierzu können mehrere Kontrastmittelparameter ausgewertet und miteinander verglichen werden. Ist eine eindeutige Zuordnung zu einer benignen Läsion erfolgt, so kann sich eine bildgebende Verlaufskontrolle mittels des quantitativen CEUS nach 6, 12 und 24 Monaten anschließen, die Hormonproduktion sollte 4 Jahre lang überprüft werden und falls die Raumforderung eine Größe von > 4 cm besitzt oder hormonaktiv wird, sei eine Adrenalektomie empfohlen. Spricht das ausgewertete Ergebnis des CEUS-Verfahren für eine maligne Läsion, so ist, je nach individueller Patientensituation, entweder eine zeitnahe Verlaufskontrolle nach ca. 3 Monaten, eine Feinnadelpunktion oder eine Adrenalektomie empfohlen. Ist das Ergebnis der quantitativen Kontrastmittelsonographie divergent, so sollte ein erneutes bildgebendes Verfahren mittels CT oder MRT erfolgen. Ist eine Klassifizierung des adrenalen Inzidentaloms anhand dieser Bildgebungen möglich, so entspricht das weitere Vorgehen dem einer benignen oder malignen Raumforderung.

Abb. 62: Algorithmus bei adrenalen Inzidentalomen

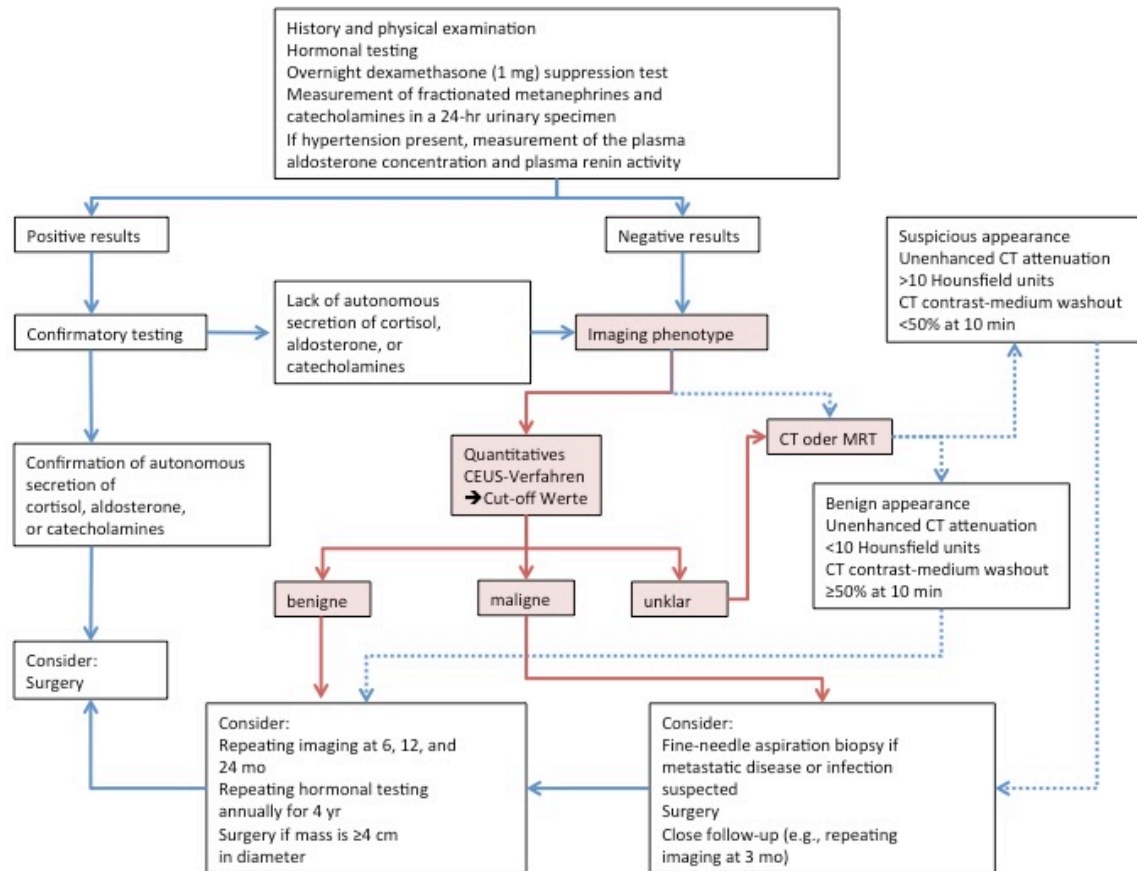


Abbildung 62: „Algorithm for the Evaluation of Patients with an Adrenal Incidentaloma“ aus „The Incidentally Discovered Adrenal Mass“ von William F. Young, Jr., M.D. (New England Journal of Medicine 2007;356:601-10)

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Stellenwert der Kontrastmittelsonographie zur Erkennung und Klassifizierung adrenaler Raumforderungen untersucht. Bei 52 Nebennierenraumforderungen wurde eine Kontrastmittelsonographie mit dem Kontrastmittel SonoVue® durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Bearbeitung und Auswertung der gespeicherten Videosequenzen mit der Quantification Toolbox VueBox® v4.2. Elf Kontrastmittelparameter wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Nebennierenraumforderungen ihren Dignitäten und Entitäten entsprechend zuzuordnen, untersucht. Anhand von vier Kontrastmittelparametern können adrenale Raumforderungen in benigne oder maligne Läsionen mit einer 100% Sensitivität und Spezifität differenziert werden. Bei diesen Kontrastmittelparametern handelte es sich um das Peak-Enhancement [%], den Wash-in Perfusion Index [%], die Wash-out AUC [%] und die Wash-in and Wash-out AUC [%]. Eine weitere Unterscheidung gelang mit den Parametern Wash-in AUC [%], Wash-in-Rate [%], Wash-out-Rate [%], Time to Peak [s] und Rise Time [s]. Eine Differenzierung bezüglich der Entitäten gelang bei den inaktiven Adenomen sowie Conn-Syndromen gegenüber den Phäochromozytomen und Nebennierenkarzinomen. Eine Unterscheidung adenomatöser Raumforderungen (inaktive Adenome, Conn-Syndrome, Cushing-Syndrome) sowie nicht-adenomatöser Raumforderungen (Phäochromozytome, Nebennierenkarzinome, Nebennierenmetastase, Liposarkom) untereinander gelang nicht. Diese Entitätenklassifizierung ist nach wie vor nur mittels Histologie oder Hormondiagnostik möglich.

Die quantitative Kontrastmittelsonographie kann zur Differenzierung von benignen und malignen Nebennierenraumforderungen sicher eingesetzt werden. Somit könnte dieses bis dato noch nie verwendete Verfahren vor einer CT- oder MRT-Untersuchung, aber auch vor einer Feinnadelpunktion durchgeführt werden. Damit wird den Patienten ein schonendes, risikoarmes, nicht-invasives Verfahren zur Abklärung ihrer Nebennierenraumforderung geboten.

6. Literaturverzeichnis

1. Abrams H, Siegelman S, Adams D, Sanders R, Finberg H, Hessel S, et al. Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology*. 1982;143(1):121-8.
2. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950;3(1):74-85.
3. Agency EM. SonoVue: EPAR-Summary for the public: European Medicines Agency; 2014 [aktualisiert 05/2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000303/WC500055374.pdf. (02.07.2015)]
4. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas J, Cosgrove D, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2004;25(4):249-56.
5. Arnold DT, Reed JB, Burt K. Evaluation and management of the incidental adrenal mass. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2003;16(1):7.
6. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology*. 2003;149(4):273-85.
7. Bauditz J, Wermke W, Dammenhayn J, Lochs H, Quinkler M. Kontrastsonographie bei Nebennierenraumforderungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2008;46(09):440.
8. Bender R, Lange S, Ziegler A. Multiples Testen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007;132(S 01):26-9.
9. Beuschlein F. Adrenal Incidentalomas: Presentation and Clinical Work-Up. *Hormone Research in Paediatrics*. 2007;68(5):191-4.
10. Beuschlein F, Reincke M. Nebennierenerkrankungen. In: Böhm M, Hallek M, Schmiegeler W, editors, begr. v. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin*. 6 ed: Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2009. p. 1127-44.
11. Bilbey JH, McLoughlin R, Kurkjian P, Wilkins G, Chan N, Schmidt N, et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR American Journal of Roentgenology*. 1995;164(3):637-42.
12. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization 1. *Radiology*. 2008;249(3):756-75.
13. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *Journal of endocrinological investigation*. 2006;29(4):298-302.

14. Bracco Imaging Deutschland GmbH. CEUS (Kontrastverstärkte Ultraschall-Untersuchungen) 2015 [URL: <http://imaging.bracco.com/de-de/produkte-und-l-sungen/ceus-kontrastverst-rkte-ultraschall-untersuchungen>. (01.07.2015)]
15. Bracco Imaging Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) 2015 [URL: http://www.ceuscampus.de/images/stories/pdf-files/Fachinformation_SonoVue_Juni_2015.pdf. (01.07.2015)]
16. Bracco Imaging Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Sonovue 2015 [URL: http://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/Germany-SonoVue-SPC-de-Apr15.pdf. (02.07.2015)]
17. Bracco Suisse S. A. VueBox Quantifizierungs-Toolbox, Bedienungsanleitung 2015 [6]. [URL: <http://vuebox.bracco.ch/pdf/usermanuals/VueBox - DE - Bedienungsanleitung.pdf>. (07.03.2016)]
18. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(24):13761-6.
19. Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(22):2277-84.
20. Brosius F. SPSS 8. Professionelle Statistik unter Windows MITP-Verlag GmbH, Bonn. 1998:875.
21. Brown AM. A new software for carrying out one-way ANOVA post hoc tests. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2005;79(1):89-95.
22. Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. *World Journal of Surgery*. 2001;25(7):905-13.
23. Bülow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thorén M, Wahrenberg H, et al. Adrenal incidentaloma—follow-up results from a Swedish prospective study. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154(3):419-23.
24. Bundesamt für Statistik. Gesundheit. 2012;12(6.4):45.
25. Bundesamt für Statistik. Gesundheit. 2013;12(6.4):45.
26. Bundesamt für Statistik. Gesundheit. 2014;12(6.4):45.
27. Burns PN, Wilson SR. Focal Liver Masses: Enhancement Patterns on Contrast-enhanced Images—Concordance of US Scans with CT Scans and MR Images 1. *Radiology*. 2007;242(1):162-74.
28. Cantisani V, Grazhdani H, Fioravanti C, Rosignuolo M, Calliada F, Messineo D, et al. Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography

- and magnetic resonance. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(29):9998-10007.
29. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2000;175(5):1411-5.
30. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(4):513-27.
31. Charles Z. Kolmogorov-Smirnov Test for Normality 2014 [URL: <http://www.real-statistics.com/tests-normality-and-symmetry/statistical-tests-normality-symmetry/kolmogorov-smirnov-test/>]. (03.05.2015)]
32. Chung YE, Kim KW. Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography (Seoul, Korea)*. 2015;34(1):3-18.
33. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS)—Update 2008. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2008;29(01):28-44.
34. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound in medicine & biology*. 2013;39(3):187-210.
35. Conn JW, Cohen EL, Rovner DR. Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism: distinguishing primary from secondary aldosteronism in hypertensive disease. *The Journal of the American Medical Association*. 1964;190(3):213-21.
36. DEGUM e.V. Mehrstufenkonzept der Sonografie des Abdomens Internet2016 [URL: <http://www.degum.de/footer-navigation/impressum.html>]. (11.04.2016)]
37. Dewey M, Schink T, Dewey CF. Claustrophobia during magnetic resonance imaging: cohort study in over 55,000 patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007;26(5):1322-7.
38. Dewey M, Schink T, Dewey CF. Frequency of referral of patients with safety-related contraindications to magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology*. 2007;63(1):124-7.
39. Dietrich C, Cui X, Schreiber-Dietrich D, Ignee A. EFSUMB guidelines 2011: comments and illustrations. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2012;33(S 01):11-21.

40. Dietrich C, F. C, Becker D. Signalverstärkte Sonographie verbessert Nachweis von Leber Raumforderungen. Deutsches Ärzteblatt-Ärztliche Mitteilungen-Ausgabe A. 2002;99(24):1410-5.
41. Dietrich C, Wehrmann T, Hoffmann C, Herrmann G, Caspary W, Seifert H. Detection of the adrenal glands by endoscopic or transabdominal ultrasound. Endoscopy. 1997;29(9):859-64.
42. Dietrich CF, Danse E, Kratzer W, Strobel D, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT & MRI. World Journal of Gastroenterology. 2006;12(11):1699-705.
43. Dietrich CF, Ignee A, Barreiros AP, Schreiber-Dietrich D, Sienz M, Bojunga J, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for Imaging of Adrenal Masses. Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. 2010;31(02):163-8.
44. Dietrich CF, Mertens JC, Braden B, Schuessler G, Ott M, Ignee A. Contrast - enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. Hepatology. 2007;45(5):1139-45.
45. Dorth L. Statistik A+B: Begriffe und Theorien 1999 [URL: <http://www.luebbert.net/uni/statist/stata/statav4.php>. (03.05.2015)]
46. Dr. med. Ronski Christina DmAF, Dr. Benjamin Abels. Perfusions-CT: DocCheck Flexikon; 2015 [aktualisiert 20.11.2013. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/Perfusions-CT>. (28.07.2015)]
47. Dralle H. Nebenniere. In: Pichlmayr R, D. L, editors. Chirurgische Therapie: Springer; 1991. p. 419-42.
48. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. AJR American Journal of Roentgenology. 2002;179(3):559-68.
49. Dwamena BA, Kloos RT, Fendrick AM, Gross MD, Francis IR, Korobkin MT, et al. Diagnostic evaluation of the adrenal incidentaloma: decision and cost-effectiveness analyses. Journal of Nuclear Medicine. 1998;39(4):707-11.
50. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. Biometrical Journal. 2005;47(4):458-72.
51. Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Ali A, Terzolo M, et al. What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? Urology. 1999;54(4):612-6.
52. Frenz JP. Axillasonographie: In der präoperativen Routinediagnostik zeigen sich deutliche Leistungsunterschiede zwischen einzelnen Untersuchern! Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. 2004;25(S 1):WS_08_2.

53. Friedrich-Rust M, Glasemann T, Polta A, Eichler K, Holzer K, Kriener S, et al. Differentiation between benign and malignant adrenal mass using contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2011;32(05):460-71.
54. Friedrich-Rust M, Klopffleisch T, Nierhoff J, Herrmann E, Vermehren J, Schneider MD, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for the differentiation of benign and malignant focal liver lesions: a meta-analysis. *Liver International*. 2013;33(5):739-55.
55. Friedrich-Rust M, Schneider G, Bohle RM, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S, et al. Contrast-enhanced sonography of adrenal masses: differentiation of adenomas and nonadenomatous lesions. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2008;191(6):1852-60.
56. Gajraj H, Young A. Adrenal incidentaloma. *British Journal of Surgery*. 1993;80(4):422-6.
57. General Electric Company. Logiq E9 with XDclear 2013 [URL: http://www.oerg.at/tl_files/uploads/News/NEws_0413/LOGIQ_E9with_XDclear_AT-1.pdf. (05.05.2015)]
58. Ghanem N, Althoefer C, Thürl C, Bley T, Langer M. Computertomographie und Magnetresonanztomographie in der Differentialdiagnose von Nebennierenraumforderungen. *Medizinische Klinik*. 2004;99(8):447-52.
59. Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *European radiology*. 2004;14(Suppl 8):11-5.
60. Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M, Loli P. The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective evaluation. *Journal of endocrinological investigation*. 2001;24(11):846-55.
61. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Annals of Internal Medicine*. 2003;138(5):424-9.
62. Gutermann G. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) 2011 [URL: <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>. (17.03.2016)]
63. Hedeland H, Östberg G, Hökfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Medica Scandinavica*. 1968;184(1 - 6):211-4.
64. Heese F, Görg C. Diagnostische Wertigkeit einer internistischen Referenzsonographie (DEGUM-Stufe 3). *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2006;27(03):220-4.
65. Hidajat N, Mäurer J, Schröder R, Nunnemann A, Wolf M, Pauli K, et al. Relationships between physical dose quantities and patient dose in CT. *The British Journal of Radiology*. 1999;72(858):556-61.

66. Hillier JC, Tattersall DJ, Gleeson FV. Trainee reporting of computed tomography examinations: do they make mistakes and does it matter? *Clinical Radiology*. 2004;59(2):159-62.
67. Hittmair K. Biologie und Technik der Magnetresonanztomographie. *Magnetresonanztomographie*: Springer; 2001. p. 3-5.
68. Hollstein H, Pochhammer K-F, Böhlke E. Sonographische Darstellung der Nebennieren. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 1981;2(02):73-6.
69. International Commission on Radiological Protection. Radiation and your patient: a guide for medical practitioners. A web module produced by Committee 3 of the International Commission on Radiological Protection 2011 [URL: http://www.icrp.org/docs/Rad_for_GP_for_web.pdf. (25.02.2016)]
70. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2004;183(1):215-9.
71. Jäger KA. Ultrasound in Europe. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2004;25(01):23-4.
72. Jenssen C, Dietrich C. Sonografie und Endosonografie der Nebennieren. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2010;31(03):228-50.
73. Jockenhövel F. Nebennierentumoren (adrenale Tumoren). In: Schmelz H, Sparwasser C, Weidner W, editors. *Facharztwissen Urologie*. 3 ed: Springer; 2014. p. 159-65.
74. Judmaier G, Seitz K. Wie zuverlässig ist die Oberbauchdiagnostik mit tragbaren Ultraschallgeräten? Was bringt die Zukunft? *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2004;25(06):408-10.
75. Kane N, Korobkin M, Francis I, Quint L, Cascade P. Percutaneous biopsy of left adrenal masses: prevalence of pancreatitis after anterior approach. *AJR American Journal of Roentgenology*. 1991;157(4):777-80.
76. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Canadian Urological Association Journal*. 2011;5(4):241-7.
77. Kim JK, Hong SS, Choi YJ, Park SH, Ahn H, Kim CS, et al. Wash - in rate on the basis of dynamic contrast - enhanced MRI: Usefulness for prostate cancer detection and localization. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2005;22(5):639-46.
78. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews*. 1995;16(4):460-84.
79. Kny W. Zur Frage der Liposarkome. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1950;56(6):569-79.

80. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(2):355-61.
81. Korobkin M, Brodeur F, Francis I, Quint L, Dunnick N, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR American Journal of Roentgenology*. 1998;170(3):747-52.
82. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini S, Mueller PR, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology*. 1991;179(2):415-8.
83. Leeuwenburgh MMN, Wiarda BM, Bipat S, Nio CY, Bollen TL, Kardux JJ, et al. Acute Appendicitis on Abdominal MR Images: Training Readers to Improve Diagnostic Accuracy. *Radiology*. 2012;264(2):455-63.
84. Lilliefors HW, The George Washington University. On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *American Statistical Association Journal*. 1967;62:399-402.
85. Lohninger H. Grundlagen der Statistik 2012 [aktualisiert 11.11.2012. URL: http://www.statistics4u.info/fundstat_germ/ee_classifier_roc_curve.html. (24.02.2015)]
86. Lumachi F, Borsato S, Brandes AA, Boccagni P, Tregnaghi A, Angelini F, et al. Fine - needle aspiration cytology of adrenal masses in noncancer patients. *Cancer Cytopathology*. 2001;93(5):323-9.
87. Lund A, Lund M. One-way ANOVA in SPSS 2013 [2013]. [URL: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/one-way-anova-using-spss-statistics.php>. (01.03.2016)]
88. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine reviews*. 2004;25(2):309-40.
89. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy 1. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(2):637-44.
90. Martens J. Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2003. 311 p.
91. Mayo-Smith W, Lee M, McNicholas M, Hahn P, Boland G, Saini S. Characterization of adrenal masses (< 5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. *AJR American Journal of Roentgenology*. 1995;165(1):91-5.
92. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-Art Adrenal Imaging 1. *Radiographics*. 2001;21(4):995-1012.

93. McKnight PE, Najab J. Kruskal - Wallis Test. 4 ed: John Wiley & Sons, Inc.; 2010.
94. McKnight PE, Najab J. Mann - Whitney U Test. 4 ed: John Wiley & Sons, Inc.; 2010.
95. Michaely HJ, Thomsen HS, Reiser MF, Schoenberg SO. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) – implications for radiology. *Der Radiologe*. 2007;47(9):785-93.
96. Mitchell D, Crovello M, Matteucci T, Petersen R, Miettinen M. Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. *Radiology*. 1992;185(2):345-51.
97. Mody MK, Kazerooni EA, Korobkin M. Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. *Journal of computer assisted tomography*. 1995;19(3):434-9.
98. Mostbeck G. CEUS von Nebennierenraumforderungen – der Durchbruch? *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2011;32(05):437-9.
99. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2005;185(3):684-8.
100. Moulton JS, Moulton JS, editors. CT of the adrenal glands. *Seminars in roentgenology*; 1988: WB Saunders.
101. Mullen JT, DeLaney TF. Clinical features, evaluation, and treatment of retroperitoneal soft tissue sarcoma uptodate2014 [URL: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-treatment-of-retroperitoneal-soft-tissue-sarcoma?source=search_result&search=liposarkom&selectedTitle=1~39. (04.03.2016)]
102. Mussurakis S, Buckley D, Coady A, Turnbull L, Horsman A. Observer variability in the interpretation of contrast enhanced MRI of the breast. *The British Journal of Radiology*. 1996;69(827):1009-16.
103. Nürnberg D. Sonographie von Nebennierentumoren - wann ist die Punktion indiziert? *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2005;26(06):458-69.
104. Nürnberg D, Dr. med. DEGUM setzt sich für Qualität ein - Treffsicherer Bauch-Ultraschall nur durch erfahrenen Arzt. *Kliniker2006*.
105. Päivänsalo M, Merikanto J, Kallioinen M, McAnsh G. Ultrasound in the detection of adrenal tumours. *European Journal of Radiology*. 1988;8(3):183-7.
106. Pei XQ, Liu LZ, Liu M, Zheng W, Han F, Li AH, et al. Contrast-enhanced ultrasonography of hepatocellular carcinoma: correlation between quantitative parameters and histological grading. *The British Journal of Radiology*. 2012;85(1017):740-7.
107. Pei XQ, Liu LZ, Xiong YH, Zou RH, Chen MS, Li AH, et al. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography: differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma. *The British Journal of Radiology*. 2013;86(1023):20120536.

108. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000;217(3):798-802.
109. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of Indeterminate (Lipid-poor) Adrenal Masses: Use of Washout Characteristics at Contrast-enhanced CT 1. *Radiology*. 2000;217(3):798-802.
110. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue® in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2006;32(9):1369-75.
111. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich Ca, Cosgrove D, Gilja O, Bachmann Nielsen M, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2012;33(1):33-59.
112. Potthoff SA, Beuschlein F, Vonend O. Primärer Hyperaldosteronismus – Diagnostik und Therapie. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2012;137(48):2480-4.
113. Quayle FJ, Spitler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery*. 2007;142(4):497-504.
114. Radiation UNSCotEoA. Summary of low-dose radiation effects on health. New York: United Nations. 2010.
115. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*. 2011;2(1):21-33.
116. Russi S, Blumenthal HT, Gray SH. Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Archives of Internal Medicine*. 1945;76(5):284-91.
117. Ryan CW, Meyer J, Maki R, Savarese DM. Clinical presentation, histopathology, diagnostic evaluation, and staging of soft tissue sarcoma. Up To Date Waltham, MA: UpToDate. 2012.
118. Schacherer D, Bollheimer C, Schölmerich J, Herold T, Girlich C. Kontrastmittelsonografie in der Diagnostik von Nebennierenraumforderungen. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2008;29(S 03):V27.
119. Schäffler A, Bollheimer C, Büttner R, Girlich C, Aslanidis C, Dietmaier W, et al. Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel 2013. 189 p.
120. Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondell H. Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology*. 2005;16(1):73-81.

121. Schönenberger E, Mühler M, Dewey M. Complications due to contrast agent administration. *Der Internist*. 2010;51(12):1516-24.
122. Schwarz J. Methodenberatung 2010 [URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/index.html>. (01.03.2016)]
123. Seitz K. Zur Qualität der Oberbauchsonographie. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2006;27(03):217-9.
124. Seitz K. Über CEUS bei Lebertumoren: Fakten, Studien, Relevanz und Realität im klinischen Alltag. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2008;29(05):485-7.
125. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI—a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2010;31(05):492-9.
126. Seitz K, Strobel D, Bernatik T, Blank W, Friedrich-Rust M, von Herbay A, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Characterization of Focal Liver Lesions—Prospective Comparison in Clinical Practice: CEUS vs. CT (DEGUM Multicenter Trial) Parts of this Manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2009;30(04):383-9.
127. Seitz K, Vasilakis D, Ziegler M. Was leistet die abdominelle B-Bild-Diagnostik mit einem tragbaren Ultraschallgerät im Vergleich mit einem High-End-Gerät? Ergebnisse einer Pilotstudie. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2003;24(02):96-100.
128. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965;52(3/4):591-611.
129. Singer AA, Obuchowski NA, Einstein DM, Paushter DM. Metastasis or adenoma? Computed tomographic evaluation of the adrenal mass. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 1993;61(3):200-5.
130. Słonina J, Nienartowicz E, Agrawal AK, Malczewska J, Moroń K. The usefulness of contrast-enhanced sonography in the differential diagnostic of adrenal tumors. *Endokrynologia Polska*. 2006;57(3):230-6.
131. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2008;190(5):1163-8.
132. Strobel D, Bernatik T. Diagnostik bei fokalen Leberläsionen: Stellenwert der Kontrastmittelsonographie. *Dtsch Ärztebl* 103 (12): A-789. *Deutsches Ärzteblatt*: B-667/C-648, 2006.

133. Strobel D, Kleinecke C, Hänsler J, Frieser M, Händl T, Hahn EG, et al. Contrast-Enhanced Sonography for the Characterisation of Hepatocellular Carcinomas - Correlation with Histological Differentiation. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2005;26(04):270-6.
134. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2008;29(5):499-505.
135. Szolar DH, Kammerhuber FH. Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*. 1998;207(2):369-75.
136. Terzolo M, Ali A, Osella G, Mazza E. Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses: A retrospective study from 1989 to 1994. *Archives of Surgery*. 1997;132(8):914-9.
137. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(6):851-70.
138. Tielbeek JA, Bipat S, Boellaard TN, Nio CY, Stoker J. Training readers to improve their accuracy in grading Crohn's disease activity on MRI. *European Radiology*. 2014;24(5):1059-67.
139. Trojan J, Schwarz W, Sarrazin C, Thalhammer A, Vogl T, Dietrich C. Role of ultrasonography in the detection of small adrenal masses. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2002;23(2):96-100.
140. van Erkel AR, van Gils AP, Lequin M, Kruitwagen C, Bloem JL, Falke TH. CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. *Journal of computer assisted tomography*. 1994;18(3):432-8.
141. Voravud N, Shin DM, Dekmezian RH, Dimery I, Lee JS, Hong WK. Implantation metastasis of carcinoma after percutaneous fine-needle aspiration biopsy. *CHEST Journal*. 1992;102(1):313-5.
142. Welch TJ, Sheedy 2nd P, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology*. 1994;193(2):341-4.
143. Wendtner C-M. Weichteilsarkome. In: Böhm M, Hallek M, Kochsiek K, editors, begr. v. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin*. 6 ed: Elsevier, Urban & Fischer; 2009. p. 403-5.
144. Wunderlich H, Schlichter A, Werner W, Reichelt O, Kosmehl H, Schubert J. Nebennierenmetastasen. *Der Urologe B*. 1997;37(6):588-90.
145. Wunderlich H, Schlichter A, Werner W, Reichelt O, Kosmehl H, Schubert J. Nebennierenmetastasen Konsequenzen hinsichtlich konservativer und operativer Maßnahmen. *Der Urologe B*. 1997;37(6):588-90.

146. Wüstner M, Brüggemann A, Klinge B. Das ideale Sonolabor – Überlegungen zu Qualitätsstandards in der klinischen Sonographie. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2004;25(S 1):WS_34_03.
147. Yankaskas BC, Staab EV, Craven MB, Blatt PM, Sokhandan M, Carney CN. Delayed complications from fine-needle biopsies of solid masses of the abdomen. *Investigative radiology*. 1986;21(4):325-8.
148. Yeh H-C. Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses. *AJR American Journal of Roentgenology*. 1980;135(6):1167-77.
149. Young Jr WF. Management approaches to adrenal incidentalomas: A View from Rochester, Minnesota. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2000;29(1):159-85.
150. Young Jr WF. The incidentally discovered adrenal mass. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(6):601-10.
151. Zech JC, Weiss M, Schoenberg SO, Herrmann AK, Helmberger T, Reiser FM. Value of various imaging modalities for diagnostic work-up of tumors of the adrenal gland. *Der Radiologe*. 2003;43(4):284-92.
152. Zeiger M, Thompson G, Duh Q-Y, Hamrahian A, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocrine Practice*. 2009;15(Suppl 1):1-20.
153. Zhou H. Statistical Inferences for the Youden Index 2011.
154. Ziegler CM, Seitz K, Leicht-Biener U, Mauch M. Detection of Therapeutically Relevant Diagnoses Made by Sonography of the Upper Abdomen: Portable Versus High-end Sonographic Units - A Prospective Study. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2004;25(06):428-32.

7. Publikationen

- Pichler M., Kasper J., Lichtenauer U., Götzberger M., Gülberg V.

Stellenwert der modernen Ultraschalldiagnostik in der Erkennung und Klassifizierung adrener Raumforderungen. Zeitschrift für Gastroenterologie 08/2016

8. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Judith Kasper, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Stellenwert der modernen Ultraschalldiagnostik in der Erkennung und Klassifizierung adrener Raumforderungen“

selbstständig verfasst und keine unerlaubten Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich erkläre außerdem, dass die vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

München, den

.....

(Judith Kasper)